

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 238

Contribution à l'Etude
du
Coefficient de Maillard
et Lanzenberg
dans les affections hépatiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 17 Décembre 1925

PAR

Yéla LAZAREVITCH

née à BELGRADE (Serbie) le 19 mars 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOD

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
du COEFFICIENT de MAILLARD et LANZENBERG
DANS LES AFFECTIONS HÉPATIQUES



UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 238

Contribution à l'Etude
du
Coefficient de Maillard
et Lanzenberg
dans les affections hépatiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 17 Décembre 1925

PAR

Yéla LAZAREVITCH

née à BELGRADE (Serbie) le 19 mars 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	MM. CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOURIQUAND, président ; SAVY, assesseur ;

CORDIER et CHALIER J., agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR IVAN LAZAREVITCH
Médecin de Belgrade

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE
Tombé au Champ d'Honneur

A MA MÈRE

Avec ma reconnaissance et toute mon affection
profonde.

A MON FIANCÉ

A MA SOEUR ET A MES FRÈRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR G. MOURIQUAND

Professeur de Clinique infantile
Chevalier de la Légion d'honneur

Il m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je le remercie très sincèrement d'avoir contribué par sa haute science à ma formation médicale.

A MON MAÎTRE
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. SAVY

Professeur à la Faculté
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Il me donna l'idée de ce travail et me guida toujours de ses précieux conseils. Qu'il soit assuré de ma fidèle et profonde reconnaissance.

A MON JURY

A MES MAÎTRES
DES HÔPITAUX ET DE LA FACULTÉ

AU VICE-AMIRAL E. GUEPRATTE
Grand-Croix de la Légion d'Honneur
Grand-Croix de l'Aigle Blanc de Serbie

Mon grand ami.

A MES AMIS

AVANT - PROPOS

Nous voici au terme de nos études. C'est avec un sentiment de regret infini que nous disons adieu à tout ce qui fut notre vie d'étudiante. Depuis six années déjà nous sommes l'hôte de la France, où nous avons contracté des liens très chers d'amitié et recueilli les bienfaits d'une culture digne d'admiration.

Nous devons notre formation médicale à des maîtres de haute valeur, nous leur exprimons ici notre profonde reconnaissance et tâcherons par la suite de tirer profit, dans l'intérêt du malade, de leurs enseignements et de leurs conseils.

Notre distingué maître, M. le Professeur Savy, nous a toujours accueillie avec bienveillance. Nous avons été si heureuse d'assister à ses visites et de suivre les questions qu'il traitait au lit même du malade avec une grande clarté et une science approfondie. Grâce à lui, nous avons acquis bien des connaissances ; qu'il reçoive donc nos remerciements les plus sincères.

M. Velluz, pharmacien adjoint des Hôpitaux, a bien voulu s'intéresser à ce présent travail et procéder avec une grande compétence à nos différentes recherches de laboratoire. Nous lui en sommes très reconnaissante.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
du COEFFICIENT de MAILLARD et LANZENBERG
DANS LES AFFECTIONS HÉPATIQUES

INTRODUCTION

Le foie déverse dans le torrent circulatoire, après les avoir transformés, les matériaux nutritifs, produits de la digestion et de l'absorption. Une certaine partie de ces corps est éliminée au niveau du rein : ceux qui sont inutiles, nuisibles et solubles. C'est sur cette base qu'a reposé l'idée constante des physiologistes, chimistes et cliniciens, de trouver par l'analyse chimique dans le sang, des éléments transportés et dans l'urine, des éléments éliminés, un témoin d'une bonne ou d'une mauvaise assimilation du foie.

On conçoit l'importance de cette analyse dans le cas d'altération légère de la cellule hépatique, se traduisant cliniquement par des signes si atténués qu'ils n'attirent pas toujours l'attention, et le plus souvent ne suffisent pas pour affirmer en toute certitude la déficience de l'organe. C'est la *petite insuffisance* (ictère catarrhal, hépatite congestive, etc.), pour laquelle le résultat du laboratoire sera la clef du diagnostic.

A un degré plus accusé, nous serons en présence d'une *moyenne insuffisance*, où les signes cliniques

sont nets, mais fugaces. Ils disparaissent souvent pendant d'assez longues périodes et le malade avec un état de santé apparente peut être porteur de lésions plus ou moins graves. Dans ces circonstances, l'exploration fonctionnelle présentera un réel intérêt.

Enfin, les graves affections hépatiques à leur phase terminale se traduisent par une déchéance complète de l'organe — c'est la *grande insuffisance*, où les signes cliniques sont manifestes et témoignent eux-mêmes de la défaillance hépatique. Les renseignements fournis par le laboratoire marqueront le stade évolutif de l'affection et permettront parfois d'établir le pronostic.

De même, en présence d'une ascite surtout chez la femme, lorsque le clinicien hésite entre le diagnostic d'une cirrhose ou celui d'une réaction péritonéale d'origine indéterminée (néoplasme quelconque de la cavité abdominale par exemple), on conçoit l'utilité de l'exploration fonctionnelle pour résoudre la question.

Les différents auteurs se sont demandé si le foie fonctionne d'un bloc ou si les rôles peuvent se dissocier. Classiquement on admet la simultanéité de toutes les fonctions de l'organe. Mais tout récemment Lœper et Marchal prétendent qu'il existe des déchéances partielles, distinctes dans les cas légers, et associées dans les cas graves. L'exploration d'une seule fonction ne prouvera que l'insuffisance de cette fonction elle-même, mais non l'insuffisance globale de la glande.

Walter, dans sa thèse remarquable, démontre de

même que cette atteinte globale du foie est exceptionnelle. Les lésions d'une fonction évoluent individuellement, dit-il, et non parallèlement aux autres. Il y a *asynergie*, car toutes les fonctions ne sont pas lésées au même degré, il y a *asynchronisme*, car toutes celles qui le sont, ne le sont pas simultanément, mais indépendamment et sans rapport entre elles.

Au cours de la présente thèse, nous nous occuperons surtout de l'un des rôles les plus importants du foie : nous voulons parler de la *fonction protéique*. Pour explorer cette dernière il existe un grand nombre d'épreuves, toutes plus ou moins rigoureuses. Pour chacune, on a soulevé des critiques, justifiées ou non, et à l'heure actuelle il n'en subsiste que quelques-unes ayant une base physiologique certaine, mais cependant pas assez absolue pour qu'on puisse les employer sans aucune réserve. Il s'agit de choisir entre autres celles qui donnant les résultats le plus exactement possible, soient d'une exécution assez simple et assez rapide, pour qu'elles servent non seulement aux cliniciens, mais soient aussi à la portée des praticiens. Avec M. le professeur Savy, il nous a paru que pour déceler l'altération du métabolisme azoté, le *coefficient de Maillard-Lanzenberg* (avec la technique perfectionnée de Derrien-Clogne) remplissait le mieux ce but. Malgré la précision que nous lui accordons en général, nous ne pouvons toutefois l'employer sans nous mettre en garde contre quelques facteurs pouvant fausser ses résultats. D'ailleurs jamais aucune épreuve basée sur l'analyse d'un liquide organique ne donnera avec une rigueur mathématique un résul-

tat absolu. Les différents dosages servant à l'établissement de la formule sont exécutés dans l'urine, c'est donc un procédé indirect. Ils ont pu subir depuis leur assimilation par le foie des transformations anormales dues à des viciations sanguines ou à des altérations rénales. D'autre part, la glande hépatique n'est certainement pas le seul agent de formation des éléments recherchés, si elle en est le plus important. A la lumière des travaux modernes, on se rend compte que beaucoup de tissus et humeurs de l'organisme peuvent y participer dans une certaine mesure. Les résultats du coefficient ne sont donc que relatifs, mais malgré tout, ils seront suffisants dans la pratique. En se méfiant des causes d'erreur les plus grossières, et négligeant les autres, *on considérera qu'une élévation du coefficient de Maillard traduit une déchéance hépatique*. Ajoutons qu'au cours de la grande insuffisance, d'après les toutes dernières recherches, *il serait une mesure du taux de l'acidose* dans l'organisme. Etant donné que ce syndrome a le plus souvent (sauf dans l'acidose des néphrites) comme origine une insuffisance fonctionnelle du foie, notre coefficient démontre parfaitement cette relation intime. D'autre part, notons qu'après les opérations chirurgicales simples, surtout abdominales, on a pu voir assez souvent une brusque défaillance hépatique, voire même des morts rapides (peut-être dues à une acidose post-anesthésique). Fréquemment, le chirurgien demande au médecin, quel est l'état du foie du malade (lithiase par ex.) qu'il va opérer, or la question est souvent difficile à résoudre. L'existence d'une for-

mule traduisant l'état fonctionnel de la glande hépatique est donc de la plus haute importance.

Il serait à souhaiter que le coefficient de Maillard en plus de ses autres qualités, puisse devenir une indication d'intervention abdominale, comme la constante d'Ambard est celle des opérations des voies urinaires.

Au cours de ce travail nous nous proposons de faire tout d'abord une revue rapide des principales fonctions du foie et des épreuves utilisées, puis nous nous arrêterons plus longuement sur le métabolisme azoté qui sert de base physiologique à notre coefficient. Enfin nous étudierons les modifications causées par le trouble de ce métabolisme au cours des grandes, moyennes et petites insuffisances. Nous nous aiderons pour discuter cette question des travaux antérieurs des différents auteurs et surtout des résultats enregistrés dans le laboratoire du service de M. le professeur Savy.

CHAPITRE PREMIER

Rôle de la cellule hépatique en général

Par ses fonctions multiples, le foie a une importance considérable. « Ce n'est pas sans motif, dit M. Hugounenq, qu'il est considéré comme le laboratoire de l'organisme, à cause de ses nombreuses actions chimiques ». Le problème qui consistait à résoudre les phénomènes produits au sein de la cellule hépatique, dont les rôles sont si complexes, à expliquer son action sur d'autres organes et son rapport avec les autres glandes à fonction interne, intéressa fortement les esprits savants de toutes les époques. Dès la plus haute antiquité, Galien professait « que la matière organique est réglée entre autres esprits, par les esprits naturels qui siègent dans le foie et président aux fonctions de nutrition et de développement ». Au *Moyen Age*, où toutes les différentes branches des sciences actuelles n'étaient que vaguement ébauchées, nous trouvons signalé le rôle du foie dans la

transformation des substances alimentaires. A l'époque de la *Renaissance*, on ne reconnaît qu'une seule fonction à la glande : celle de sécréter la bile. Il faut arriver enfin aux expériences célèbres de *Claude Bernard* et de ses élèves, pour obtenir des résultats plus précis, qui ouvrent la voie aux recherches ultérieures. Explorant, fouillant la glande et étudiant ses rapports avec l'organisme, ils aidèrent à faire connaître plus intimement les rôles variés de la cellule hépatique et leur importance extrême.

Dès lors, les ouvrages se multiplient ; de nombreux auteurs contemporains se passionnent pour cette question (*Arthus, Chauffard, Roger, Sergent, Glénard, Labbé, Brulé*, etc.). Chacun analyse les idées déjà connues et fonde des théories sur ses recherches personnelles. Les nouvelles sciences éclaircissent certains points jusqu'alors obscurs, mais font aussi retomber les vieilles conceptions classiques. Ainsi, les progrès de la chimie biologique ont fait connaître le rôle inconnu ou jugé inutile, de certaines glandes. Chacune des cellules qui les composent, remplit la fonction qui lui est dévolue, soit principale, soit accessoire.

Rapport entre le foie et certains organes. — Il y a une collaboration fidèle entre le foie et d'autres glandes. L'anatomie normale, l'anatomie pathologique et la physiologie enseignent qu'il est étroitement lié par la circulation porte au pancréas, à l'intestin et à la rate. Nous savons, que si la muqueuse intestinale est altérée, par exemple au cours d'ulcérations, elle peut

être le point de départ de décharges massives et toxiques, microbiennes ou parasitaires, qui seront à l'origine d'hépatites aiguës, dégénératives et suppuratives (abcès dysentérique du foie, abcès appendiculaire). Dans le paludisme, la rate envoie au foie des hématozoaires, d'où résultent des hépatites paludéennes (Sergent). La sympathèse hépato-pancréatique s'observe surtout au cours de la cirrhose veineuse du foie, dans la pancréatite du foie cardiaque, dans la tuberculose simultanée des deux organes et surtout dans la lithiase biliaire (C. Oddo). D'ordinaire, cette association pathologique entre le foie et le pancréas demeure silencieuse et tout se borne aux symptômes hépatiques.

Bilirubine. — Quelques auteurs modernes ont tendance, les uns à diminuer l'importance du rôle fonctionnel du foie, d'autres au contraire à l'exalter. Ainsi il y a quelques années, personne n'avait de doutes sur l'origine hépatique de la bilirubine. Cette conception classique reposait, paraît-il, sur des expériences imparfaites, et les auteurs américains Mann et Magath (extirpation du foie), les auteurs allemands (Bickel) et en France surtout M. Brulé et H. Garban, se sont faits de chauds défenseurs d'une théorie contraire. Ils nient au foie son rôle sécréteur de la bilirubine. D'après les expériences d'extirpation du foie, elle pourrait se former, sans intervention de la cellule hépatique, dans tous les tissus de l'organisme, en particulier dans le sang, la rate, etc. Pour affirmer que le foie se borne à excréter le pigment biliaire préfor-

mé, ces auteurs se basent également sur l'observation clinique et l'histologie comparée. Roger conserve l'ancienne opinion : dans la cellule hépatique, l'hémoglobine se transforme en hématine qui donne la bilirubine.

Glycogénie. — Après de longues et difficiles études, après des expériences célèbres, on est arrivé à prouver que trois éléments interviennent dans la formation du glycogène : un élément nerveux [piqûre du quatrième ventricule], un autre humoral [modification de la teneur du sang en glycose], un troisième hormonal [pancréas, capsule surrénale, hypophyse, thyroïde].

Acidose. — La relation entre l'acidose et l'insuffisance hépatique a singulièrement troublé les notions admises jusqu'alors. De nombreuses raisons physiologiques et expérimentales font penser que le foie joue le principal rôle dans *la formation et la destruction des corps acétoniques*. Les expériences de circulations artificielles à travers le foie, ont mis en évidence cette fonction que possède la cellule hépatique, de produire les corps acétoniques au dépens des graisses et des albumines. « L'acidose, dit M. Labbé, résulte de l'abolition ou de l'imperfection de cette fonction qui s'exécute en grande partie dans le foie. Ce trouble peut être isolé, les autres fonctions s'effectuant encore d'une manière suffisante, ou bien, être associé à une insuffisance fonctionnelle générale du foie. Tantôt le trouble est purement physiologique et il n'y a pas de

lésions anatomiques appréciables, l'acidose est alors curable ; tantôt le trouble a pour substratum une dégénérescence complète des cellules hépatiques et l'acidose est incurable ». M. Labbé donne à l'appui de ces conceptions, la coexistence de l'acidose avec les affections hépatiques graves, troublant profondément le métabolisme azoté. Dans les urines de ces malades, il trouve non seulement des corps acétoniques, mais en même temps de l'ammoniurie et de l'aminocidurie.

Rôles divers. — Enfin le rôle de la cellule hépatique dans la *coagulation du sang*, son rôle *antitoxique*, son rôle *martial*, sont tous certainement bien démontrés, s'ils sont plus ou moins connus dans leur mécanisme intime. De même, sa fonction *hémolytique*, son importance dans la *régulation thermique* et dans le *métabolisme des graisses* (fonctions adipopexique, adipolytique et adipogénique) sont admises, mais ni la clinique ni le laboratoire ne nous permettent de nous en rendre compte.

Conclusions : Il n'y a presque pas un seul processus de nutrition ou de dénutrition où le foie n'intervienne. Et malgré l'aide des sciences modernes, malgré les épreuves de laboratoire qui surgissent tous les jours et les progrès dans la connaissance des fonctions intimes du foie, connaissance chimico-physiologique, il est vrai (certains auteurs se plaignent du retard des histologistes en ce sens), il faut croire que la question est d'une rare difficulté, car les résultats d'exploration fonctionnelle du foie ne sont pas défi-

nitifs. Parmi les nombreux procédés de recherche que nous possédons actuellement, il n'y en a que quelques-uns, avons-nous dit, qui ont *une valeur réelle*, et encore cette valeur est-elle toute relative. Une épreuve correspond bien au diagnostic clinique chez certains malades, et chez d'autres, étant donné les mêmes conditions, elle est en discordance.

CHAPITRE II

Physiologie du foie et exploration de son fonctionnement

1. — Métabolisme des hydrocarbonés

Cette fonction est la mieux connue. Le foie est un régulateur de la glycémie normale.

Dans l'intestin, les hydrates de carbone à l'état d'amidon subissent, tout d'abord, une hydrolyse, puis sont transformés en glycose. Pendant la digestion, ce glycose contenu en excès dans la veine porte, est déversé par elle dans le foie. Celui-ci arrête cette substance qui aurait tendance à se répandre dans tout l'organisme, et enfin la transforme par déshydratation en un corps de poids moléculaire considérable (quoique inconnu), ce qui entraîne le caractère toujours colloïdal de ses solutions : c'est le *glycogène*. Suivant les exigences de l'organisme, quand la glycémie normale diminue, le foie transforme en l'hydratant le glycogène en glycose, corps diffusible. Donc,

il y a une phase d'accumulation de glycose sous forme de glycogène, et une autre où ce glycogène redevient glycose.

Mais ajoutons, d'après Claude Bernard, que si les hydrates de carbone sont l'origine principale du glycogène, les matières albuminoïdes, les acides aminés peuvent en former directement ou indirectement. Ainsi les diabétiques font de grandes quantités de sucre avec l'albumine de leurs aliments et de leurs tissus. Nous savons que cette connaissance est capitale, pour l'institution du régime de ces malades.

Le foie à, sans doute grâce à un ferment, le rôle principal dans ces modifications glycogéniques, mais cette fonction ne lui est pas exclusive. Le tissu musculaire et la plupart des organes fixent aussi le glycogène (glycosurie d'origine nerveuse, endocrinienne, rénale).

Lorsque la glande hépatique déficiente est débordée par un afflux de sucre trop abondant, l'excès du sucre sanguin passe dans l'urine.

Enfin, par un mécanisme imparfaitement connu, la cellule hépatique fait dériver du glycose un acide particulier, *l'acide glycuronique*, dont le rôle essentiel est de donner par conjugaison avec des produits toxiques des composés moins dangereux pour l'organisme et plus facilement éliminables par le rein. C'est ainsi que les toxiques, camphre, alcools et aldéhydes se retrouvent dans l'urine sous forme de dérivés glycuroniques.

Exploration de la fonction glycogénique.

Les épreuves que nous allons exposer ne concernent qu'indirectement notre thèse. Pour poser le diagnostic d'une insuffisance hépatique, il est utile, après un examen clinique minutieux, d'explorer, toutes les fonctions du foie et de comparer les épreuves étudiées. Nous avons déjà dit qu'il peut y avoir de l'asynchronisme des fonctions hépatiques. Mais à cause de l'imprécision des différentes méthodes d'examen d'une part, de la non-exclusivité du rôle hépatique, d'autre part, il faut bien se garder de diagnostiquer une insuffisance dissociée, en présence des résultats d'épreuves relatives à une seule fonction. C'est de l'ensemble de toutes les épreuves choisies parmi les meilleures que l'on peut tirer des conclusions satisfaisantes.

Il existe trois modes d'exploration de la fonction glycogénique :

1° *La glycémie adrénalinique proposée* par Lœper et Verpy. Les résultats obtenus par cette méthode ne paraissent pas concorder très exactement avec d'autres procédés de recherches.

2° *La glycosurie alimentaire* préconisée pour la première fois par Colrat, consiste à provoquer par ingestion abondante de sucre, un excès de sucre sanguin, que l'on retrouve dans l'urine. Elle est difficile à rechercher, les résultats sont très souvent faussés. En

effet, Aubertin fait remarquer que le foie n'est qu'un des facteurs de la glycorégulation, d'autres peuvent intervenir, tels le pancréas, les centres nerveux, peut-être aussi certaines glandes vasculaires sanguines. Même les troubles rénaux et intestinaux en agissant sur l'absorption ou l'excrétion peuvent influencer ces résultats.

De nombreux auteurs (Achard, Castaigne, Lino-sier, Roques, Desbouis) ont soulevé de vives critiques au sujet de cette épreuve.

3° *La glycuronurie provoquée.* — En se basant sur les données physiologiques de la formation de l'acide glycuronique (conjugaison) et de l'excrétion de ses dérivés dans l'urine, on a considéré que leur absence, surtout après l'ingestion de camphre, est un signe important de l'insuffisance hépatique (Roger, Chiray, Aubertin). Mais en même temps, on remarqua que cette épreuve présente l'inconvénient d'être négative au cours de certaines insuffisances, en particulier dans les petites.

Schmid en 1923 pratiquant cette méthode n'a jamais trouvé la moindre différence quantitative entre les sujets sains et les hépatiques. Cet auteur dose l'acide glycuronique au polarimètre (et non par la réaction colorée de Tollens, employée par tous les autres expérimentateurs). Il faisait préalablement ingérer à ses malades non du camphre, mais du menthol, qui n'a pas l'inconvénient d'aggraver les troubles digestifs, si fréquents dans ce cas. Après de longues études il conclut « que l'épreuve de la glycuronurie provoquée

n'est pas susceptible de nous renseigner sur la déficience du foie.

Tout récemment, M. Brulé, H. Garban et A. Amer ont recherché l'acide glycuronique par une technique appropriée, basée sur la réaction colorée de Tollens, modifiée par Bernier et Roger. Voici leurs conclusions : La recherche de l'acide glycuronique dans l'urine est toujours positive, même chez les hépatiques très graves, et ne peut par conséquent servir comme interprétation exacte de troubles dans le métabolisme des sucres.

Nous constatons que Schmid et ces derniers auteurs ruinent complètement cette méthode de la glycuronurie provoquée. Aubertin lui accorde certes quelques déficiences, mais néanmoins lui reste fidèle. « Si elle n'a pas une valeur absolue, dit-il, associée aux autres recherches, elle peut être d'une certaine utilité pour le diagnostic ».

En présence d'opinions si divergentes sur la valeur de cette épreuve, des recherches ont été effectuées dans cette voie, depuis plusieurs mois dans le service de M. le professeur Savy, par M. Velluz. Les résultats en seront publiés ultérieurement à cette thèse, mais nous pouvons déjà dire qu'ils confirment pleinement ceux de M. Brulé, Garban et Amer. La recherche qualitative de la glycuronurie spontanée ne paraît être en aucune façon un signe fonctionnel d'insuffisance hépatique. Seule peut-être, la recherche quantitative — et alors seulement, la glycuronurie provoquée — pourra fournir le témoin recherché, mais actuellement la

nécessité de recourir à des opérations de polarimètre pour effectuer le dosage rend impossible son application clinique. Et la pratiquer, avec les techniques actuellement suivies, c'est dépouiller les résultats de toute certitude.

2. — Rôle antitoxique

Le foie remplit une fonction très grave dans la fixation, la transformation et l'élimination des substances toxiques. C'est lui qui est chargé de détruire les bactéries et les diverses toxines, d'arrêter les cellules pathologiques en circulation dans le sang, telles les cellules cancéreuses. Il conjugue certains corps dangereux et diminue ainsi, comme nous l'avons dit, leur toxicité. La cellule hépatique fixe, modifie chimiquement certaines substances non assimilables, les rend inoffensives pour l'organisme et d'élimination facile. D'autre part, le foie retient les albumines hétérogènes et empêche leur pénétration trop brusque dans le sang (hémoclasie digestive de Widal). En un mot, dit Roger, « en arrêtant les produits toxiques introduits dans l'organisme accidentellement ou formés dans le tube digestif, le foie remplit le rôle d'une usine où s'épurent les résidus malsains ».

De nombreuses épreuves furent tentées pour déceler le défaut du rôle dépurateur du foie, mais aucune n'a donné des résultats très satisfaisants. « La cause

en est probablement à ce qu'elles se concentrent sur une des fonctions la moins physiologique du foie, la fonction d'élimination des matières colorantes » (N. Fiessinger et J. Longchampt).

En voici quelques-unes parmi les plus employées :

1° *L'élimination intermittente du bleu de méthylène*, préconisée par Chauffard et Castaigne est d'une réalisation très facile. C'est une épreuve sensible, cependant comme ces auteurs l'ont fait remarquer, elle induit souvent en erreur dans le cas de lésions rénales.

2° *Epreuve de Roch.* — Cette épreuve est basée sur l'affinité de la cellule hépatique pour certaines matières colorantes. 2 milligr. de bleu de méthylène ingérés ne doivent pas passer dans l'urine, lorsque le foie est normal. Mais quelques auteurs ont trouvé cette réaction positive chez des sujets sains et négative, au contraire, chez des hépatiques.

3° *Epreuve de la phénolphtaléine tétrachlorée.* — Elle fut proposée par Abel et Rowntree, Gilbert et Courry. Pratiquée selon la technique de S. M. Rosenthal, elle semble être la plus fidèle : Sa réalisation est assez facile et les erreurs dues à l'élimination rénale plus ou moins rapide du colorant, paraissent ne troubler que faiblement l'interprétation des résultats qu'elle fournit.

demnes et que les cellules hépatiques sont plus ou moins touchées. Sans doute, l'oblitération des canaux biliaires peut amener aussi une rétention, qui serait d'après M. Brulé une rétention intense avec ictère grave, stade ultime. Mais celle-ci est précisément moins intéressante à étudier au point de vue fonctionnel que la petite rétention à vague subictère, qui, traduisant une atteinte minime de la cellule hépatique, doit être recherchée dès le début. M. Brulé considère qu'il est aussi important de reconnaître ces rétentions latentes chez un hépatique, que de regarder s'il y a de l'albumine dans l'urine d'un rénal.

Il n'est pas du domaine de cette thèse de s'étendre plus longuement sur toutes ces théories concernant la genèse des pigments biliaires. Cependant, comme beaucoup d'auteurs paraissent d'accord aujourd'hui sur ce fait que l'urobilinurie associée à d'autres signes peut constituer un indice certain d'insuffisance hépatique, il nous a paru bon de comparer les résultats obtenus par sa recherche avec ceux du coefficient de Maillard, objet principal de notre thèse.

Exposons, maintenant, l'intérêt pratique des analyses de la fonction biliaire :

La bile est composée des pigments (bilirubine, biliverdine, urobilinogène, urobiline) dont le passage dans le sang produit l'ictère ; entre autres sels minéraux, des sels particuliers : glycocholate et taurocholate, dont le passage dans la circulation générale provoque le prurit et la bradycardie ; et enfin, entre autres corps organiques, de la cholestérine.

1° *Pigments*. — On peut les rechercher dans les matières fécales, mais le procédé n'est pas à recommander, car les pigments sont très modifiés.

Un autre moyen consiste à les obtenir par le tubage duodénal, dans la bile même. Le grand inconvénient, c'est que de cette façon on ne peut pas se procurer de la bile parfaitement pure.

Mais c'est surtout la recherche des pigments dans l'urine qui constitue le moyen le plus simple. On n'y trouve pas de la bilirubine, mais de l'urobiline. Certains prétendent que cette dernière se forme dans le foie malade au dépens de la bilirubine. La genèse de l'urobiline et sa présence dans l'urine des sujets sains ont donné lieu à de multiples controverses parmi les auteurs.

L'urobiline est décelable dans l'urine par la méthode de Schlessinger, qu'elle y soit en quantité physiologique ou pathologique. Cette méthode est basée sur la fluorescence verte caractéristique du composé zincique que donne l'urobiline avec l'acétate de zinc en solution chloroformique. Dans le premier cas, lorsqu'elle y est en quantité physiologique, la fluorescence est très faible et n'est visible que dans les conditions toutes spéciales. Donc, il ne faut considérer comme pathologique que la fluorescence nettement visible à la lumière du jour. Seule, la pratique répétée de cette recherche permet d'affirmer qu'il y a « urobilinurie ».

L'épreuve de l'urobilinurie est très sensible; on la trouve dans de petites insuffisances au début avant tout stade de cholurie. Isolée, elle ne permet pas

demnes et que les cellules hépatiques sont plus ou moins touchées. Sans doute, l'oblitération des canaux biliaires peut amener aussi une rétention, qui serait d'après M. Brulé une rétention intense avec ictère grave, stade ultime. Mais celle-ci est précisément moins intéressante à étudier au point de vue fonctionnel que la petite rétention à vague subictère, qui, traduisant une atteinte minime de la cellule hépatique, doit être recherchée dès le début. M. Brulé considère qu'il est aussi important de reconnaître ces rétentions latentes chez un hépatique, que de regarder s'il y a de l'albumine dans l'urine d'un rénal.

Il n'est pas du domaine de cette thèse de s'étendre plus longuement sur toutes ces théories concernant la genèse des pigments biliaires. Cependant, comme beaucoup d'auteurs paraissent d'accord aujourd'hui sur ce fait que l'urobilinurie associée à d'autres signes peut constituer un indice certain d'insuffisance hépatique, il nous a paru bon de comparer les résultats obtenus par sa recherche avec ceux du coefficient de Maillard, objet principal de notre thèse.

Exposons, maintenant, l'intérêt pratique des analyses de la fonction biliaire :

La bile est composée des pigments (bilirubine, biliverdine, urobilinogène, urobiline) dont le passage dans le sang produit l'ictère ; entre autres sels minéraux, des sels particuliers : glycocholate et taurocholate, dont le passage dans la circulation générale provoque le prurit et la bradycardie ; et enfin, entre autres corps organiques, de la cholestérine.

1° *Pigments*. — On peut les rechercher dans les matières fécales, mais le procédé n'est pas à recommander, car les pigments sont très modifiés.

Un autre moyen consiste à les obtenir par le tubage duodénal, dans la bile même. Le grand inconvénient, c'est que de cette façon on ne peut pas se procurer de la bile parfaitement pure.

Mais c'est surtout la recherche des pigments dans l'urine qui constitue le moyen le plus simple. On n'y trouve pas de la bilirubine, mais de l'urobiline. Certains prétendent que cette dernière se forme dans le foie malade au dépens de la bilirubine. La genèse de l'urobiline et sa présence dans l'urine des sujets sains ont donné lieu à de multiples controverses parmi les auteurs.

L'urobiline est décelable dans l'urine par la méthode de Schlessinger, qu'elle y soit en quantité physiologique ou pathologique. Cette méthode est basée sur la fluorescence verte caractéristique du composé zincique que donne l'urobiline avec l'acétate de zinc en solution chloroformique. Dans le premier cas, lorsqu'elle y est en quantité physiologique, la fluorescence est très faible et n'est visible que dans les conditions toutes spéciales. Donc, il ne faut considérer comme pathologique que la fluorescence nettement visible à la lumière du jour. Seule, la pratique répétée de cette recherche permet d'affirmer qu'il y a « urobilinurie ».

L'épreuve de l'urobilinurie est très sensible; on la trouve dans de petites insuffisances au début avant tout stade de cholurie. Isolée, elle ne permet pas

d'établir qu'il s'agit d'un insuffisance hépatique, car il est bien démontré qu'une urobilinurie peut résulter d'une simple hémolyse exagérée (Leuret) et l'on admet d'autre part qu'elle peut être d'origine rénale, tissulaire ou consécutive à une oblitération des canaux biliaires. Enfin parmi d'autres causes d'erreur, il faut citer les melœnas. Cependant, associée à d'autres signes, l'urobilinurie contribue à prouver l'existence d'une insuffisance hépatique ; il semble, en effet, à l'heure actuelle que c'est un des indices les plus sûrs, pour diagnostiquer une déficience de la fonction pigmentaire.

Dans le service de M. le professeur Savy, on a toujours pratiqué cette épreuve systématiquement et simultanément avec le coefficient de Maillard.

2° *Les sels biliaires.* — Le *glycocholate* et le *taurocholate* résultent, comme nous le savons de la synthèse de l'acide cholalique et des acides aminés : taurine et glycocolle. Qu'ils tirent leur origine du foie ou soient seulement excrétés par lui, ces sels sont découverts dans les fecès, le sérum sanguin et la bile. En l'état actuel de nos moyens de recherches, on pense qu'ils ne se retrouvent que pathologiquement dans l'urine. Parmi toutes les réactions pratiquées pour les y dépister, on n'a conservé que *celle de Hay*. Cette méthode est fondée sur la mesure indirecte de la tension superficielle des sels biliaires, par la précipitation plus ou moins rapide de la fleur de soufre, soigneusement desséchée, au fond du verre qui contient l'urine à examiner. Comme toutes les autres,

cette réaction a fait l'objet de nombreuses critiques. Certains médicaments balsamiques (cubèbe, copahu, santal, térébentine), et les phénols absorbés par le malade peuvent égarer le diagnostic (Langevin, Brulé). D'autre part, sachant que les corps dérivés de la désintégration des protéiques en dehors des sels biliaires, contribuent également à l'abaissement de la tension superficielle (J. Troisier), il faut se mettre à l'abri des causes d'erreur qu'ils peuvent entraîner.

Comme la réaction de Hay est une méthode indirecte, certains auteurs se sont appliqués à mesurer plus directement la tension superficielle par la *stalagmométrie*. C'est un moyen d'une exécution facile, mais très longue et entachée de causes d'erreur considérables (appareil employé, température, etc.).

Néanmoins, l'épreuve de Hay qui peut être exécutée au lit même du malade, bien que donnant des résultats grossiers, reste la plus employée de par sa simplicité.

3° *Cholestérine*. — Sa formation est des plus complexes. Son cycle peu connu. C'est pourquoi à l'heure actuelle on ne peut établir un rapport précis entre la déficience hépatique et le taux de cholestérine. Il est seulement possible de dire qu'une hypocholestérinémie marquée est d'ordinaire le signe d'un processus infectieux sévère, avant la période réactionnelle de l'organisme et que l'hypercholestérinémie est le témoin généralement constant de la lithiase biliaire.

Avant d'entreprendre l'étude de la fonction protéique, qui nous intéresse plus spécialement, nous di-

rons encore une fois comme conclusion de cette revue très rapide des différentes fonctions hépatiques et des quelques épreuves de laboratoire précitées, qu'il faut être très réservé dans l'appréciation des résultats isolés. En effet ces épreuves explorent des fonctions qui ne sont pas exclusivement hépatiques, mais dans lesquelles le foie joue le premier rôle. Bien que nous attribuerons au coefficient de Maillard une valeur plus réelle, il faut se rappeler malgré tout, que le laboratoire ne doit que confirmer le diagnostic clinique essentiel. Si un résultat positif de laboratoire concorde avec une augmentation légère de volume, une sensibilité accusée du foie ou un quelconque des « petits signes de Glénard », par exemple, nous serons en droit d'affirmer l'existence d'une insuffisance hépatique.

5. — Fonction protéique

C'est de l'étude de cette fonction que l'on peut tirer les renseignements les plus sérieux au cours des affections hépatiques. En effet le rôle du foie dans le métabolisme azoté est capital, et de là moindre modification dans le cycle, on pourra conclure si la cellule hépatique est suffisante ou non.

Métabolisme des substance azotées.

Il y a trois modes de fonctions du foie dans le métabolisme des matières protéiques : *fixation*, *conjugaison* et *transformation* (Fiessinger, Clogne).

A. *Fixation*. — La glande hépatique, en fixant les albumines hétérogènes, les empêche de pénétrer telles quelles dans la circulation générale. Si ce rôle est entravé, il se produit un *choc hémoclasique* qui est purement sanguin et ne s'accompagne d'aucun signe clinique satellite (au contraire de la crise hémoclasique). Widal, Abrami et Jancovesco ont préconisé une méthode qui consiste à rechercher, à jeun, dans le système vasculo-sanguin, des éléments caractéristiques de l'insuffisance hépatique. On donne au malade 200 gr. de lait, de 20 minutes en 20 minutes, pendant 2 heures. Une heure après, on assiste à une diminution du nombre des leucocytes, à une chute de la pression artérielle, à de l'hypercoagulabilité du sang et enfin à l'abaissement de l'indice de réfraction du sérum sanguin. C'est ce que l'on a appelé : le *phénomène d'hémoclasie digestive* (Widal). D'après certains auteurs la leucopénie est un témoin suffisamment fidèle d'un trouble de la fonction de fixation, pour que l'on puisse en pratique, semble-t-il, se contenter de la mesurer elle seule (Paillard H.).

Par sa facilité de recherche, l'hémoclasie digestive présente donc un très grand intérêt, mais, pense Walter « sa très grande sensibilité la rend influençable par des facteurs d'ordre digestif, indépendants des fonctions hépatiques ».

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ce stade de fixation, qui est le seuil du métabolisme des albumines, « l'étape d'arrêt » dit Fiessinger.

B. *Conjugaison*. — La cellule hépatique remplit aussi le rôle important de diminuer la toxicité de certains corps destinés à être excrétés par l'urine en les conjuguant avec les substances azotées. Dans ce but, elle emploie la *cystine*, qui est un amino-acide sulfuré, résultant de la désintégration de la molécule protéique. Cette sulfoconjugaison se fait dans le foie; on y trouve en effet le plus de phénylsulfates.

Les phénols, produits toxiques, venus de l'intestin après la fermentation bactérienne de la tyrosine et du tryptophane se combinent avec le soufre oxydé, dérivant de la cystine et ainsi leur toxicité est réduite au minimum, sous cet état de phényl-sulfates.

Quelquefois on rencontre de la cystine non modifiée dans les urines, mais alors on est en présence d'un cas pathologique : la *cystinurie* exprimant des troubles graves de la nutrition (P. Joly).

De la même façon, nous l'avons déjà signalé, la cellule hépatique conjugue l'acide glycuronique avec le camphre ou le chloral pour éliminer ces corps sous une forme moins dangereuse (fonction antitoxique).

Etant donné que le foie est l'agent principal des oxydations de l'organisme, quand cet organe est lésé, le soufre oxydé, produit en quantité suffisante, n'est plus capable de neutraliser les phénols toxiques.

A. Robin a proposé pour l'étude de l'évolution du soufre et de sa conjugaison, le rapport suivant :

$$\frac{\text{soufre oxydé}}{\text{soufre total}} \quad \text{variant normalement entre 85-87.}$$

Ce rapport explique la diminution de l'activité hépatique et doit baisser dans l'insuffisance concernant cette fonction.

P. Joly emploie la formule :

Soufre incomplètement oxydé,

Soufre total

variant normalement entre 16 et 18 et accusant une augmentation dans le cas de déficience de la fonction d'oxydation. Il pense qu'il faut lui donner le nom de *coefficient d'imperfection d'oxydation*.

Il semble donc que les rapports de Robin et de Joly donnent des notions très satisfaisantes sur l'état de la fonction hépatique d'oxydation. Mais dans la pratique courante, leur utilité est réduite; en effet, il faut de longs et minutieux dosages pour les établir.

.

Le troisième mode de fonction du foie au cours du métabolisme azoté constitue la base physiologique sur laquelle repose le coefficient de Maillard. C'est pourquoi nous lui ferons une place toute spéciale et lui consacrerons le chapitre suivant.

CHAPITRE III

Transformation

Les albuminoïdes alimentaires qui composeront la partie fondamentale du protoplasme cellulaire subissent, sous l'influence des différentes diastases, au cours de la traversée digestive des décompositions plus ou moins profondes.

Déjà dans l'estomac, la pepsine, puissant transformateur, commence à les désagréger. Grâce aux ferments trypsine et érepsine, la digestion des protéines paraît se terminer dans l'intestin grêle. Dès lors, il existe des éléments plus simples : albumoses, peptones, polypeptides. Par la veine porte, tous ces éléments sont apportés au foie qui les fixe et les transforme en corps bien plus simples : les *acides aminés*. (Quand le foie est lésé, les albumines ou leurs dérivés passeraient dans l'urine, il en résulterait : de l'albuminurie, de l'albumosurie, de la peptonurie d'origine hépatique).

En réalité, il semble que cette transformation a déjà commencé en partie au niveau de l'intestin. Cette quantité préformée se réunit à celle plus considérable fixée par le foie. Folin, Denis, Delaunay, Van Flyke et Meyer pensent qu'une phase tissulaire précède l'intervention hépatique. D'après ces auteurs, les tissus prennent et utilisent ou n'utilisent pas, suivant les besoins de l'organisme, l'azote des acides aminés. C'est l'excès de ces acides aminés qui revient au foie par la circulation générale ; ils y subissent des transformations dont le but final sera l'*uréogénèse*. Delaunay dans sa thèse remarquable étudie longuement le rôle aminoacidolytique du foie. Il existe dans l'organisme, pense ce dernier auteur, une circulation normalement faible des acides aminés, réglée par le foie. Ils servent au fonctionnement azoté des tissus et peuvent soit s'incorporer à la molécule albumine : c'est l'*assimilation* (l'organisme utilise les acides aminés pour réparer l'usure azotée), soit s'en détacher : c'est la *désacidamination* ou la *désassimilation*. Enfin, ils sont brûlés (*désamination*, *oxydation*) et cette dernière phase aboutit à la formation d'*ammoniaque* et d'*acides α cétoniques*.

Non seulement, ces corps cétoniques sont formés dans le foie, mais ils y sont encore détruits. C'est la fonction normale de cet organe ; si elle est entravée il y a accumulation des acides α cétoniques dans le sang et leur passage dans l'urine. *Un syndrome d'acidose est constitué*. Nous dirons plus loin à quel point le trouble de cette fonction peut modifier le coefficient de Maillard.

Ammoniaque. — Lanzenberg, en 1912, a montré par une étude approfondie, l'origine et la formation de l'ammoniaque endogène (c'est-à-dire celle qui n'est pas préformée dans les aliments). Elle prend naissance aux dépens des acides aminés pendant la digestion, par fixation d'eau sur les acides, au cours de la digestion microbienne, et surtout au moment de la désamination. Cette oxydation ammonigène qui a lieu principalement dans le foie, peut aussi s'effectuer dans tous les organes.

Mais en 1921, les auteurs anglais Nash et Bénédict s'efforcent de prouver l'origine rénale de l'ammoniaque urinaire. Et depuis, quelques auteurs adoptent cette conception. Ambard et Schmid la confirment, puis Bigwood, Bisgaard et enfin Noervig s'en occupent tout particulièrement.

Si l'ammoniaque urinaire est d'origine rénale, dit M. Fiessinger dans une étude toute récente, les rapports azoturiques, qui tous font intervenir l'azote ammoniacal, perdent toute valeur comme mode d'exploration fonctionnelle hépatique ». M. Labbé n'est pas de la même opinion que Nash et Bénédict. Il évoque ardemment le rôle du foie dans la transformation de l'ammoniaque au dépens des acides aminés et étaye sa défense sur de nombreux travaux et expériences classiques. Ainsi Nencki et Pawlow (fistule d'Eck) ont constaté par l'exclusion du foie, l'accumulation d'une grande quantité d' NH^3 dans le sang, avec de l'ammoniurie et de l'aminoacidurie considérable. Les expériences de Mann et Magath confirment de tels faits : à la suite de l'extirpation du foie chez des chiens, ces

auteurs ont vu se produire une forte ammoniurie et aminoacidurie, ainsi que l'augmentation de l'azote résiduel dans le sang. M. Labbé conclut que l'ammoniurie a deux origines : une qui est due à l'insuffisance protéolytique du foie, l'autre qui relève d'une acidose. Donc, dans le premier cas l'ammoniaque n'est pas transformée en urée, dans le second cas, elle est libérée pour saturer les acides α cétoniques formés en excès, ou non détruits par suite d'une lésion hépatique. De même, l'acido-aminoacidurie est caractéristique d'un trouble fonctionnel du foie (réserve faite pour l'acido-aminoacidurie par histolyse exagérée en un point quelconque de l'organisme).

En résumé : La transformation des acides aminés en NH_3 et en acides α cétoniques doit être considérée comme « l'œuvre du foie », tout au moins c'est l'opinion la plus classique. (Arthus, Hugounenq, Morel, Labbé et Bith).

Urée.— Aux dépens de quelles substances azotées se forme l'urée ? Voici un problème qui a fait l'objet de nombreuses discussions parmi le monde savant. Depuis longtemps, on a reconnu que les altérations du foie ont pour effet des modifications dans l'excrétion uréique. Des théories aujourd'hui célèbres ont été soulevées et admises par les différents auteurs (Meisner, Ceux-ci défendent cette conception : les matières protéiques se dédoublent dans le foie en glycogène et en urée. En présence des faits cliniques très complexes,

ne permettant pas de se faire une opinion, on s'est adressé à l'expérimentation. Richet démontre, au moyen des circulations artificielles d'acides aminés à travers le foie lavé, qu'il y a production de l'urée sans intervention de la circulation sanguine. Quels sont les précurseurs de l'urée : les amino-acides, l'ammoniaque ou les diverses matières protéiques qui renferment de l'azote ? Le foie modifie profondément les acides aminés ; sous l'influence d'agents oxydants (Béchamp) ou réducteurs il y a formation d'ammoniaque. Toutes les expériences donnent des résultats concordants : le foie fournit la majeure partie de l'urée au dépens des sels ammoniacaux. (En effet l'ammoniaque ne reste pas libre, mais s'unit à CO_2 ou à d'autres acides organiques pour donner du carbamate, du carbonate ou différents sels ammoniacaux). L'ammoniaque est donc le précurseur immédiat de l'urée, et les acides aminés ne peuvent être considérés à leur tour comme formateurs de l'urée, que parce qu'ils sont producteurs d'ammoniaque, donc indirectement.

Si le foie joue, dans la formation de l'urée, le principal rôle, il ne lui est pas exclusif. L'urée a vraisemblablement plusieurs sources dans l'organisme. A l'état normal nos cellules s'usent constamment et mettent en liberté dans la circulation des déchets azotés, qui subissent les mêmes transformations que les albuminoïdes alimentaires. « L'origine alimentaire n'est pas la seule origine de l'urée, mais le foie seul possède la propriété de transformer en urée les sels ammoniacaux » (Arthus).

Epreuves du laboratoire destinées à déceler l'insuffisance de la fonction uréogénique

A. — Coefficients azoturiques

Il est très utile de déterminer le bon ou le mauvais fonctionnement du foie au moyen de rapports. « Mais dit Aubertin, pour qu'un rapport puisse présenter des avantages sérieux, il faut qu'il ne compare entre eux que des éléments sur lesquels l'uréopoièse a son action et non des éléments sur lesquels le foie n'agit pas ».

Ainsi, l'ancien coefficient azoturique qui est représenté par le rapport $\frac{\text{azote de l'urée}}{\text{azote total}}$ variant normalement entre 0,85 à 0,90 ; ou celui que les auteurs allemands utilisaient $\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote total}}$ paraissent l'un et l'autre dépourvus de toute signification. Les deux termes $\frac{\text{azote de l'urée}}{\text{azote total}}$ ou $\frac{\text{azote NH}^3}{\text{azote total}}$ ne peuvent se comparer, puisque dans l'azote total entrent des éléments tels que la créatine, la créatinine, l'acide urique qui sont souvent indépendants de la fonction uréogéni-

que. Ces corps considérés par la plupart comme non uréfiabiles, pourraient être éliminés en quantité anormalement abondante, la quantité d'urée dans l'azote total restant normale.

Malgré les imperfections évidentes des coefficients précédents, on leur est resté très longtemps fidèle. Par l'importance qu'on leur attribuait, ils étaient souvent causes d'erreur assez graves dans le diagnostic et le pronostic des insuffisances hépatiques. Il était donc utile d'avoir des renseignements plus précis, c'est pourquoi Arthus, le premier, attira l'attention sur des modifications nécessaires. Il proposa la formule suivante :

$$\frac{\text{Azote de NH}^3}{\text{Azote de NH}^3 + \text{azote de l'urée}}$$

et, disait-il, « il ne resterait qu'à lui trouver un nom bien choisi pour en assurer la fortune ». (Chimie physiologique 1908. Arthus). Mais l'auteur n'a pas développé les raisons qui ont présidé à l'établissement de ce rapport, et il n'a pas fait d'applications pratiques.

Coefficient « d'imperfection uréogénique ». — A peu près à la même époque, Maillard, sans connaître d'ailleurs la nouvelle formule d'Arthus, établit un rapport identique, qu'il nomme coefficient « *d'imperfection uréogénique* ». Il expose les raisons théoriques qui l'ont amené à modifier ainsi l'ancien coefficient azoturique. En effet, pour écarter des critiques justifiées, il élimine l'azote total et ne fait intervenir que l'azote de l'urée, et l'azote ammoniacal, qu'il juge en-

tièrement uréifiable. Théoriquement, ce nouveau coefficient ne réunit pas toutes les formes de l'azote transformable en urée, il ne comprend pas les acides aminés. Mais la méthode dont Maillard se servait pour le dosage de l'ammoniaque (méthode du formol de Ronchèse) dose l'azote ammoniacal et simultanément l'azote du groupement NH^2 des amino-acides.

Coefficient « d'acidose ». — Lanzenberg dans sa thèse remarquable (1912) propose que la formule soit corrigée et devienne la suivante :

$$\frac{\text{Az de l'urée} + \text{Az de NH}^3 + \text{Az des acides aminés}}{\text{Az de NH}^3 + \text{Az des acides aminés}}$$

ou $\frac{\text{Az formol}}{\text{Az de l'urée} \times \text{Az formol}}$

D'autre part, comme ce coefficient peut mettre en évidence la fixation de l'ammoniaque nécessaire pour saturer les acides en excès dans le milieu intérieur et donne par conséquent une excellente mesure d'acidose, Lanzenberg préfère l'appeler coefficient d'acidose. Maillard ne doute pas non plus, que bien souvent son coefficient d'imperfection uréogénique est un contrôle de l'acidose. Il note qu'avec l'administration des métaux alcalins, la baisse du coefficient permet de vérifier la saturation des acides de l'organisme.

Par la seule considération du rapport précédent, nous voyons que le numérateur n'est autre que l'azote neutralisant des acides. Si, par un mécanisme quelconque — que le foie soit en cause ou non —, il se produit une acidose, la réaction de l'organisme se

traduit par une augmentation de l'azote neutralisant. Le coefficient pourra être considérablement augmenté sans qu'il y ait trouble de la fonction uréogénique. L'ammoniurie sera due non à NH^3 intransformée, mais à NH^3 soustraite, au procès formateur d'urée, pour saturer les acides organiques.

Maillard a trouvé que son coefficient, pratiqué chez des sujets sains, atteint en moyenne 6,58.

Lanzenberg l'étudie à la fois chez des malades et chez des sujets sains. Avec un régime mixte, il obtient en moyenne 6,31 ; avec le régime végétarien, 5,21 ; avec le régime lacté 4,18. D'après lui, durant le jeûne, le coefficient peut augmenter considérablement et atteindre le chiffre 15 et plus.

Il s'ensuit que nous devons toujours tenir compte du régime dans l'interprétation de ce rapport.

Coefficient de Derrien-Clogne. — Derrien (1913) et Clogne (1921) ont perfectionné la technique de ce coefficient qui devient :

$$\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobromite}} \times 100$$

Azote formol comprend comme dans le cas précédent l'azote ammoniacal + l'azote des acides aminés (méthode Ronchèse), et l'azote hypobromite donne l'azote uréique + une partie de l'azote ammoniacal + une partie de l'azote des acides aminés.

C'est ce dernier coefficient que l'on pratique dans le laboratoire de M. le professeur Savy. Il oscille normalement entre 6 et 7 avec un régime mixte, s'abais-

sant à 3-4 avec un régime lacté, s'élevant à 10 et 15 dans l'inanition. D'une pratique facile et relativement rapide, ce coefficient dont les avantages techniques sont indiscutables peut être avec un peu d'exercice, à la portée de tous les praticiens. Il rend de grands services au cours des petites insuffisances hépatiques, dont le diagnostic clinique est souvent hésitant, il oscille dans ce cas entre 7 et 9. Dans les grandes insuffisances, il paraît être le témoin de l'acidose, qui, elle-même, peut résulter d'une déchéance du parenchyme hépatique ; il peut alors monter jusqu'à 20, 30. Nous apporterons de nombreuses observations, recueillies dans le service de M. le professeur Savy, à l'appui de ces faits.

Le coefficient de Maillard-Lanzenberg, modifié par Derrien-Clogne a été utilisé avec succès par de nombreux auteurs. Nous citerons plus loin les résultats obtenus par certains d'entre eux.

Coefficient ammoniacal corrigé. — En 1922, M. Garnier, puis tout récemment MM. Fiessinger, Guillaumin et H. Walter emploient la même formule et recueillent des renseignements très précieux. Ils restent néanmoins surpris de certaines variations, non seulement avec le régime, mais aussi suivant le moment de la journée. Il semble nécessaire pour avoir des chiffres comparables, de faire les prélèvements et les analyses toujours à la même heure de préférence le matin. Sur ce sujet, Fiessinger, Guillaumin et Walter poursuivent des travaux, afin de se faire une opinion plus précise. Pour répondre aux nouvelles dé-

couvertes qui font intervenir le facteur rénal dans la formation de l'ammoniaque, ces auteurs proposent de corriger le coefficient précédent et formulent de la façon suivante :

$$\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobromite}} \frac{(\text{pH} - 4,2)}{4,6} = \text{coefficient ammoniacal corrigé.}$$

Sans vouloir enlever à ce nouveau coefficient la valeur qu'il peut avoir, il faut reconnaître que du fait qu'il nécessite la mesure du pH — c'est-à-dire des opérations chimiques longues et minutieuses — il est d'une application clinique beaucoup plus difficile.

Technique du coefficient de Maillard (modifié par Derrien-Clogne).

L'urine est le meilleur et le plus abordable témoin de l'état du foie. C'est elle qui donne la mesure la plus exacte de la désintégration protéique. « Avec une bonne analyse d'urine, on peut lire en quelque sorte dans la nutrition et dans ses actes si multiples, savoir comment le malade s'alimente, assimile et désassimile ». (Al. Robin).

La technique employée pour l'étude de ce rapport a été depuis Maillard, son inaugurateur, bien modifiée et perfectionnée ; elle est devenue plus rapide. Cet auteur, de même que Lanzenberg se servait de la *méthode au formol* pour l'évaluation du numérateur, et de la méthode de Folin pour l'urée, au dénominateur. Actuellement le numérateur reste le même, mais le dénominateur s'établit par le *dosage à l'hypo-*

bromite de soude. On fait ainsi une comparaison entre l'azote de l'urée et les substances azotées qui n'ont pas été transformées en urée et on calcule :

$$\frac{\text{Az de NH}^3 + \text{Az des acides aminés}}{\text{Az de l'urée} + \text{Az de NH}^3 + \text{Az des ac. aminés}} \times 100 =$$

$$\frac{\text{Az formol}}{\text{Az hypobromite}}$$

Le rôle du formol est double : 1° il bloque le radical NH^2 des acides aminés et donne à ces corps le caractère nettement acide vis-à-vis de la phtaléine du phénol. 2° il se combine à l'ammoniaque des sels ammoniacaux pour donner un corps neutre aux réactifs colorés, l'hexaméthylène — tétramine. Les fonctions acides correspondantes sont donc libérées et peuvent être dosées à la soude décinormale.

VOICI COMMENT ON ÉTABLIT LE NUMÉRATEUR :

Comme il est important d'obtenir une teinte bien déterminée, il est préférable, surtout quand on n'a pas une très grande habitude, de préparer deux solutions à doser. L'une d'elles servira de solution-témoin. On prend donc deux verres ; dans l'un et l'autre on met 10 cmc d'urine, très exactement ; on dilue ces 10 cmc avec 100 cmc d'eau distillée.

Les urines ainsi étendues deviennent plus pâles et ne gênent pas l'examen, cela est naturellement d'autant plus important qu'elles étaient auparavant plus foncées, ce qui est fréquent chez les hépatiques.

On y ajoute quelques gouttes de *phtaléine du phénol* (sol. alcoolique à 1 %) comme réactif. Ensuite on

neutralise l'acidité de l'urine en y versant goutte à goutte la solution décinormale de soude, jusqu'au virage légèrement rose. Dans l'un des deux verres, on verse 20 cmc de formol du commerce, dilué à 50 % avec de l'eau distillée, puis exactement neutralisé en présence de phtaléine du phénol (l'acide formique du formol lui communique, en général, une acidité assez importante). Le formol agit sur les sels ammoniacaux et les acides aminés, la réaction se produit, le milieu devient acide, la teinte rose disparaît. On la rétablit en versant la soude décinormale, que contient la burette de Mohr, jusqu'à l'obtention d'une teinte rose, strictement identique à celle de la solution-témoin. On lit sur les graduations de la burette la quantité de soude employée, soit n . La correspondance ayant été calculée, le numérateur du cf^b est : $(n + n/30) \times 14$ (exprimé en azote). Le terme $n/30$ est un terme correctif introduit par Ronchèse.

Ce titrage au formol est, comme nous le voyons, véritablement très simple et très commode.

EVALUATION DU DÉNOMINATEUR :

Quant à l'azote du dénominateur, il se détermine facilement et par les techniques habituelles, à l'aide d'un uréomètre. On ne pratique aucune défécation préalable, l'hypobromite agit de cette façon sur l'urée, une fraction des sels ammoniacaux et des acides aminés. Si n' cmc est le volume d'azote dégagé par 1 cmc d'urine, le dénominateur sera : $n' \times 1,25$ (exprimé en azote) :

$$Cf' = \frac{\left(n + \frac{n}{30} \right) 14}{n' \times 1,25}$$

Le coefficient de Maillard-Clogne, ainsi établi, a l'avantage sérieux de pouvoir être formulé sur une seule miction, et d'éviter ainsi la fermentation ammoniacale, cause d'erreur évidente.

Facteurs pouvant fausser les résultats de ce coefficient.

Le coefficient de Maillard a subi le sort commun à toute formule chimique, celui de faire l'objet de vives critiques. Il est évident que certaines causes peuvent induire en erreur.

Rappelons que le principe, présidant à l'élévation du coefficient, est basé sur le fait suivant : Au cours des différentes affections hépatiques, il y a diminution dans l'urine de l'azote uréique et lui correspondant une augmentation de l'azote ammoniacal et de l'azote des acides aminés.

On conçoit donc qu'une altération rénale puisse rendre suspects, dans certains cas, les résultats de l'analyse des urines. Depuis les travaux de Hanot et Bernard, nous savons que les lésions du rein retentissent parfois sur les fonctions hépatiques. Mais il peut y avoir une diminution de l'azote uréique consécutive à une rétention d'urée, causée uniquement par un dysfonctionnement rénal. Or, dans ces cas douteux, on peut se demander si c'est le foie ou le rein qui pro-

voque les modifications du coefficient ou s'ils interviennent tous les deux. C'est une cause d'erreur que l'on peut quelquefois éliminer, les signes cliniques étant en faveur ou d'une altération rénale ou d'une déficience hépatique.

Pour éviter cette difficulté d'interprétation dans l'analyse des urines, certains auteurs (J. Courmont, Boulud, Savy, Blanc-Perduet, de même que Morel et Mouriquand) ont étudié la valeur du *coefficient azoturique du sérum sanguin*. Ils ont montré que ce coefficient témoigne de même de l'état de la glande hépatique, mais les troubles du fonctionnement rénal peuvent malheureusement influencer aussi le milieu sanguin.

Le rein peut intervenir par un autre mécanisme pour troubler les résultats. Nous voulons parler de l'*acidose des néphrites* due : à une imperméabilité du rein aux radicaux acides, à un trouble de sa fonction d'épargne des bases humorales, et de synthèse de l'ammoniaque.

Parmi les facteurs pouvant fausser l'interprétation du coefficient de Maillard, certains ont voulu ranger l'*acidose du type diabétique*. Si l'on comprend, en effet, l'acidose suivant la conception des auteurs américains (Henderson, Whitney et Van Slyke), elle serait un état pathologique caractérisé par un excès d'acides sur les bases de l'organisme, sans aucun rapport avec l'insuffisance fonctionnelle du foie. Ainsi le coefficient de Maillard n'a plus de signification : dans ce cas, son élévation est due à l'abaissement de l'urée dans l'urine, l'ammoniaque qui était destinée

à la former, ayant été utilisée pour neutraliser les acides en excès dans l'organisme.

Toute autre est l'opinion de M. Labbé, opinion qu'adoptent la plupart des auteurs. D'après lui, l'acidose par corps cétoniques est intimément liée à l'insuffisance hépatique. Il apporte de nombreuses observations dont beaucoup lui sont personnelles. Etudiant l'acidose qui se produit au cours du diabète ou, en dehors de lui, il affirme que le foie a un rôle prépondérant dans la pathogénie de ce syndrome. A l'appui de cette conception, il ajoute que le foie n'est pas seulement le lieu de formation, mais aussi de destruction des acides cétoniques. Ces corps en excès résultent de la combustion incomplète des graisses qui normalement devrait aboutir à CO_2 et H_2O), ou de troubles dans le métabolisme azoté (Naunyn), et l'organisme se défend toujours par le même mécanisme contre cet excès d'acides en les neutralisant par l'ammoniaque au dépens de l'urée. En même temps que l'excrétion des acides cétoniques dans l'urine, on a toujours remarqué chez ces malades une ammoniurie et une amino-acidurie.

De nombreuses discussions ont été soulevées pour savoir si l'insuffisance hépatique était primitive ou secondaire à l'acidose. Quoi qu'il en soit, cette acidose s'observe dans les maladies du foie très graves, — l'acidose manque quand la glande est peu touchée.

D'autres causes sont susceptibles d'altérer les résultats du coefficient de Maillard. Ce sont la *dénutrition azotée*, le *régime exclusivement carné*, l'*heure de l'expérience* (Fiessinger, Walter). Notons que l'on a

constaté chez les femmes la diminution de l'urée pendant les périodes menstruelles.

M. Bith a fait remarquer que certains corps azotés dont on ne tient pas compte dans le coefficient, tels que les polypeptides et l'azote colloïdal indialysable sont aussi transformables en urée. Pour M. Labbé, l'azote de l'acide urique et de la créatinine entre peut-être pour une part égale dans l'azote uréifiable.

B. — Autres épreuves pour déceler des troubles du métabolisme azoté

A côté du coefficient de Maillard étudié ci-dessus, il existe les moyens suivants pour déceler le trouble du métabolisme azoté. Nous les énumérerons brièvement :

1. EPREUVE DE L'AMMONIURIE PROVOQUÉE (proposée par Gilbert et Carnot). A l'état normal 4 à 6 gr. d'acétate d'ammoniaque ingérés sont transformés en urée. Lorsque le foie est déficient, l'ammoniaque urinaire s'élèverait.

Certains auteurs discutent la valeur de cette épreuve, d'autres avec Bard affirment qu'on doit conclure à une altération de la cellule hépatique si l'augmentation de l'ammoniaque urinaire est constatée. Par contre un résultat négatif n'implique pas l'intégrité du foie. Donc, l'épreuve ne présente une certaine valeur que si elle est positive.

2. EPREUVE DE L'AMINOACIDURIE.

A) *Aminoacidurie spontanée.* — Autrefois on décelait les acides aminés (leucine et tyrosine) microscopiquement. Actuellement Labbé et Bith en font le dosage par la méthode Ronchèse. Normalement le taux des acides aminés est faible, variant entre 0,05 à 0,36 cgr. Pour mieux juger de la valeur de l'aminocidurie, Bith compare l'azote aminé éliminé à l'azote total. Ce rapport oscille entre 0,5 à 3 % normalement. Il s'élève notablement au cours des différentes affections hépatiques (cirrhoses éthyliques, cirrhoses tuberculeuses). L'aminocidurie est un indice très sensible du trouble fonctionnel portant sur le métabolisme protéique, mais elle ne se montre que dans les lésions déjà sérieuses du foie (Labbé et Bith).

B) *L'aminocidurie provoquée* peut accuser le trouble aminocidolytique, même le plus léger. L'ingestion de 20 gr. de peptone entraîne, s'il y a insuffisance, de l'aminocidurie. Ce signe est, paraît-il, toujours positif.

3. AZOTE RÉSIDUEL DU SÉRUM SANGUIN.

— Chauffard et Brodin préfèrent doser dans le sérum sanguin l'azote résiduel qui est composé :

$R = \text{Az. total du sérum} - \text{Az. de l'urée.}$

Chez le sujet sain, il atteint le chiffre de 0,10 par litre, et en cas d'insuffisance hépatique il s'élève à 0,13-0,18 proportionnellement au degré de l'altération cellulaire.

Le chiffre de l'azote résiduel est exposé à de grandes variations suivant la technique employée (Labbé). Les dosages sont délicats, il est indispensable qu'ils soient faits par des chimistes exercés. S'il n'en est pas ainsi, les résultats pourraient induire gravement en erreur.

CHAPITRE IV

Aperçu clinique de l'insuffisance hépatique

Nécessité d'une collaboration étroite entre l'examen clinique et l'exploration fonctionnelle

Les conquêtes des sciences modernes (chimie biologique, physiologie) nous ont permis de juger en partie de l'état normal ou pathologique des nombreuses fonctions hépatiques. Lorsqu'il y a manque d'équilibre entre les éléments organiques si bien répartis naturellement, quand les modifications qu'il entraîne se traduisent physiquement par des troubles vagues, non localisés, — le clinicien hésite à établir un diagnostic certain. Il est si difficile en clinique de saisir chacune des différentes causes produisant le même syndrome. Ainsi le tube digestif participe avec le foie à l'élaboration des substances alimentaires. Cette fonction peut être troublée par toute une gamme d'affections sur le trajet de l'appareil digestif et certains symptômes gastriques et intestinaux peu nets,

sont souvent confondus avec les signes présentés par un hépatique, plus ou moins légèrement atteint. Et c'est précisément le cas des petites insuffisances hépatiques « bien plus fréquentes qu'on ne le croyait autrefois », dit M. Brulé, si utiles à connaître au début dans l'intérêt du malade, auquel on doit instituer une thérapeutique précoce.

Mais Ammeuil n'admet pas l'existence des petites insuffisances hépatiques. « Penser que les altérations partielles d'un organe aussi volumineux que le foie, dit-il, peuvent se traduire par des troubles physiologiques grossiers, cela n'est pas possible aujourd'hui où nous savons quel excès anatomique et fonctionnel de tous ses organes possède le corps humain ». De plus cet auteur affecte un certain scepticisme à l'égard de la valeur respective des épreuves proposées pour déceler l'état fonctionnel du foie parce que : « l'insuffisance hépatique n'est qu'un mot, dit-il, souvent prononcé, mais l'esprit médical est assez peu fixé sur les réalités auxquelles il correspond. La notion de l'insuffisance hépatique est tout à fait artificielle. Elle a été créée en partant des données de physiologie normale, quelques-unes très bien établies, d'autres discutables ; on a connu ou supposé les fonctions du foie, puis on a cherché à s'imaginer la forme que pouvait bien prendre en clinique la suppression ou la viciation de ces fonctions et on a transporté ces concepts tout constitués dans la nosographie hépatique ». (Traité de médecine de Sergent).

Mais actuellement la plupart des auteurs sont d'accord même sur l'existence de la petite insuffisance du

foie. La cellule hépatique peut être déficiente par une de ses fonctions et parfaitement indemne pour d'autres. A côté de cellules incomplètement détruites, on peut en trouver d'autres qui fonctionnent encore suffisamment bien. Il y a, avons-nous dit, asynchrisme et asynergie (Walter). C'est dans ces cas précisément qu'en interrogeant les produits élaborés par la glande, nous pouvons apprendre dans une certaine mesure son mécanisme intime. Sachant néanmoins que le rôle du foie dans ses diverses fonctions n'est pas exclusif, les moyens que nous possédons pour les explorer ne peuvent être utilisés isolément et spécifiquement. Avec M. le Professeur Savy, nous estimons donc que, pour établir le diagnostic de l'insuffisance hépatique, après avoir recherché les signes cliniques, cela se conçoit, il faut les contrôler et les confirmer par de multiples épreuves de laboratoire.

Etude clinique

Les signes cliniques sont-ils toujours manifestes ? Une atteinte légère de la cellule hépatique peut ne se traduire parfois par aucun signe localisé qui témoigne de sa déficience. Dans d'autres cas, certains symptômes peuvent exister, mais ne sont pas spécifiques du foie. En particulier, les maladies du tube digestif (gastrite simple) ont parfois des signes communs avec les maladies hépatiques.

Passons rapidement en revue ces signes cliniques :

Petite insuffisance hépatique.

a) *Signes fonctionnels et généraux.* — Ce sont tout d'abord « *les petits signes d'hépatisme* » de Glénard. Ils se traduisent par des troubles digestifs qui n'ont rien de très caractéristique ; c'est un état dyspeptique dont le tableau correspond à celui des digestions longues : bouche pâteuse, langue sèche et blanche, renvois aigres, pituites. Ces malades présentent encore des bâillements, de la somnolence, des crampes, des pesanteurs et enfin des nausées fréquentes. Ils ont très souvent un teint subictérique, jaune bistre avec des taches brunes irrégulièrement disposées sur le visage.

Des troubles nerveux et un état mental particulier d'hypocondrie sont fréquemment observés. Glénard a appelé « *fatigue hépatique* » un ensemble symptomatique constitué par des céphalées et de la lassitude générale, survenant le matin au réveil ou bien pendant la digestion et disparaissant avec les occupations et le mouvement. Enfin périodiquement et d'une façon fugace, on peut constater des alternatives de diarrhée et de constipation. Il peut y avoir encore de légers épistaxis ; l'urticaire et le prurit ne sont pas rares.

A côté de ces signes fonctionnels et généraux, il existe quelques signes physiques qui peuvent d'avantage éclairer le diagnostic.

b) *Signes physiques.* — Ce sont la *sensibilité hépatique* et les *variations de volume du foie*. La *sensibilité* peut ne se manifester que sous la forme d'un

malaise ou d'une sensation de pesanteur dans l'hypocondre droit, avec irradiations vers l'appendice ou l'épaule droite. Elle peut être accrue ou provoquée par les efforts, trépidations et même les émotions. La pression au niveau de l'épigastre ou au-dessous des fausses côtes, peut la déceler. Pour les uns, c'est une douleur névralgique d'origine solaire, pour d'autres, c'est le plexus coeliaque qui en est cause. Certains, avec Glénard, interprètent cette sensibilité comme une manifestation d'une atteinte hépatique plus marquée sur le lobe gauche, « lobe d'alarme », suivant Pascaud. On pense actuellement que cette dernière opinion est la plus vraisemblable.

Le second signe physique, qui consiste en une *modification du volume*, de la *forme* et de la *consistance* de l'organe a une réelle valeur, car plus encore que le précédent, s'il ne peut donner la certitude d'une insuffisance, tout au moins il traduit un foie qui a souffert.

En résumé : tous ces signes cliniques non réunis sont incapables de préciser un diagnostic absolu, mais s'ils sont en concordance avec une sélection d'épreuves de laboratoire, une petite insuffisance doit être certainement reconnue.

Grande insuffisance hépatique.

La grande insuffisance globale correspond à la suppression du fonctionnement hépatique en grande partie ou totalement. *C'est la phase terminale des affections graves du foie.*

Les signes cliniques : physiques, fonctionnels et généraux y sont très nets. Ce sont les mêmes que ceux de la petite insuffisance, mais réunis en plus grand nombre et beaucoup plus accusés. Il faut ajouter les signes suivants : l'amaigrissement extrême, l'anorexie, l'état de torpeur, les troubles mentaux, le délire, caractérisant un syndrome qui est, dans la majorité des cas, intimement lié à la grande insuffisance hépatique.

CHAPITRE V

I

Application clinique du coefficient de Maillard

Avant d'exposer nos propres résultats, nous ferons une révision très brève de ceux qu'ont obtenus les quelques principaux auteurs qui s'occupèrent de la question.

Tout d'abord MAILLARD l'étudie chez 60 sujets sains et établit le chiffre normal de 6,58.

LANZENBERG, qui le premier eut le mérite de faire véritablement l'application clinique de ce coefficient, a trouvé les résultats suivants :

Dans le *cancer* et la *cirrhose* : le coefficient augmente.

Dans le *cancer* et la *cirrhose* : le coefficient augmente.

Au cours du *diabète* : il est normal en dehors du coma (le régime hydrocarboné l'augmente).

Au cours du *myxœdème* : il est un peu au-dessus de la normale.

Dans la *tuberculose* : il est souvent faible.

La *folie cyclique*, la *manie*, la *mélancolie*, l'*intoxication anesthésique* l'élèvent constamment.

Au cours des *vomissements cycliques des nourrissons*, chez certaines *éclamptiques*, le coefficient subit de même une élévation.

BISCONS a examiné le coefficient de divers malades hépatiques et diabétiques au cours d'une cure hydro-minérale à Vichy. Il s'agissait :

1° De *coloniaux plus ou moins impaludés*, dont le tube digestif et les voies biliaires étaient le siège d'infection ;

2° De *dyspeptiques avec retentissement hépatique*;

3° De cas d'*angiocholécystites avec ou sans ictère*.

A la suite de cette cure, sur 83 malades qui avaient au début un coefficient élevé, 66 d'entre eux ont le leur abaissé notablement.

AUBERTIN, chez 167 *tuberculeux* avec insuffisance légère, a cherché parallèlement l'urobilinurie et le coefficient de Maillard. Sur ces 167 cas, il a trouvé 58 fois de l'urobilinurie associée à un coefficient élevé, 64 fois des résultats complètement négatifs, ce qui porte le nombre des résultats concordants à 122 cas sur 167, soit $\frac{2}{3}$. Quant aux 45 autres résultats, il a trouvé parmi eux 22 fois une urobilinurie sans coefficient de Maillard élevé, et 23 fois un coefficient élevé sans urobilinurie associée.

FIESSINGER et CLOGNE, au cours des affections hépatiques bénignes : *cirrhoses au début*, *ictères infec-*

tieux, ictères catarrhaux ont enregistré des élévations oscillant entre 7, 8, 9.

Dans la *spirochétose ictéro-hémorragique* à évolution prolongée, dans les *ictères chloroformiques*, ces auteurs trouvent 8-10.

Dans la *gangrène gazeuse* (où les signes d'insuffisance hépatique étaient très intenses et précoces), ils ont noté le chiffre 12.

DERRIEN et CLOGNE, dans les affections de moyenne gravité, constatent un coefficient 7, 8.

Dans les affections générales où la déficience hépatique est certaine (fièvre typhoïde, gangrène gazeuse), ils ont trouvé le chiffre de 12,8.

Ce coefficient peut monter, dans certains cas, jusqu'à 20-25 : chiffres très anormaux d'après Clogne.

WALTER étudie le coefficient de Maillard parallèlement aux autres épreuves fonctionnelles chez des sujets atteints d'affections hépatiques proprement dites (ictère catarrhal, cirrhose, hépatite éthylique) et dans les maladies diverses au cours desquelles les lésions du foie sont habituelles (pneumonie, fièvre typhoïde, tuberculose, néoplasme du pancréas). Il constate que les fonctions hépatiques dans tous ces cas présentent de l'*asynchronisme*, de l'*asynergie* et de l'*intermittence* (cette dernière est l'exagération de l'état normal). Quant aux résultats du coefficient, ils oscillaient entre 7 et 20.

II

OBSERVATIONS

(Service de M. le Professeur Savy)

Nous diviserons les observations que nous avons recueillies en *trois catégories* :

A. Dans la première, nous grouperons des cas de grande insuffisance hépatique à signes cliniques évidents où le coefficient de Maillard était toujours très élevé.

B. Dans la seconde, nous envisagerons des cas où la clinique pouvait faire soupçonner une insuffisance hépatique légère ; nous avons trouvé alors un coefficient tantôt normal, tantôt faiblement élevé.

C. Enfin, nous apporterons des observations où l'on verra qu'un coefficient élevé peut s'abaisser avec une amélioration de l'insuffisance, consécutive à la thérapeutique.

A. — Première catégorie

OBSERVATION I. — S... Louis, 49 ans. Entré salle J. Courmont le 14 mars 1925, décédé le 4 avril 1925. Obs. N° 1169.

Diagnostic : Cirrhose éthylique, avec ascite abondante et œdème des membres inférieurs. Epistaxis fréquents. Altération progressive de l'état général, accompagnée d'anorexie

et d'amaigrissement rapide. On note en outre une légère hypertension 14/8, mais sans albuminurie, sans petits signes de brightisme. Après une ponction d'ascite, on perçoit le foie qui descend à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

Autopsie : Foie de 1200 gr. ayant un aspect clouté. A la coupe le tissu est slérosé, criant sous le couteau. Rate, 400 gr. Reins normaux.

Epreuves de laboratoire :

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Présence d'urobiline : réaction fortement positive.

Coefficient de Maillard : 25,31 (régime lacté).

OBSERVATION II. — J... Joséphine, 53 ans. Entrée salle Chavanne le 6 janvier 1925 ; sortie le 31 janvier 1925. Obs. N° 1824.

Diagnostic : *Cirrhose éthylique*. — La malade présente un assez bon état général, l'appétit est conservé, le teint légèrement jaune. La température oscille autour de 38. Il y a de l'ascite, mais pas d'œdème des membres inférieurs.

La rate n'est pas perceptible.

Après ponction de l'ascite, on sent le foie qui dépasse de 3 travers de doigt le bord inférieur des fausses côtes.

Epreuves de laboratoire :

Réaction de Wassermann négative.

Présence de pigments et d'acides biliaires (réaction légèrement positive).

Absence d'urobiline.

Coefficient Maillard : 14,97 (régime mixte).

OBSERVATION III. — V... Jeanne, 34 ans. Entrée salle Chavanne le 27 septembre 1925, décédée le 28 sept. 1925. Obs. : 2044.

Diagnostic : *Ethylique* présentant du subictère des conjonctives, de l'amaigrissement, de l'anorexie, sans épistaxis, ni œdème. Polynévrite des membres inférieurs.

Le foie dépasse les fausses côtes. Il y a de l'ascite et une circulation veineuse complémentaire.

La rate n'est pas perceptible.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Acides et pigments biliaires : néant.

Absence d'urobiline.

Coefficient Maillard : 30 (régime lacto-végétarien).

OBSERVATION IV. — A... Marie, 60 ans. Entrée salle Chavanne le 29 septembre 1925, sortie le 28 octobre 1925. Obs. 11596.

Diagnostic : Misère physiologique, *cirrhose éthylique* : épistaxis, œdèmes des membres inférieurs, subictère des conjonctives. Les urines sont très foncées.

Le foie dépasse le bord inférieur des fausses côtes de deux travers de doigt.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Recherche de l'urobiline négative.

Coefficient Maillard : 31.

OBSERVATION V. — J... Joseph, 59 ans. Entré salle J.-Courmont le 10 mars 1925 ; sorti le 23 mai 1925. Obs. N° 1193.

Diagnostic : Ethylique certain avec amaigrissement, troubles digestifs, anorexie. Signes d'insuffisance hépatique avec subictère et épistaxis. Une ascite volumineuse empêche la perception du foie et de la rate. On note de l'œdème des membres inférieurs. Ni albuminurie, ni lésions cardiaques.

Epreuves de laboratoire :

Dosage des chlorures dans l'urine : 9 gr. 31 par 24 heures.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Réaction d'urobiline : très fortement positive.

Coefficient Maillard : 16,54 (régime mixte).

OBSERVATION VI. — D... Marie-Louise, 55 ans. Entrée salle Chavanne le 9 avril 1924, décédée le 18 mai 1924. Obs. N° 1513.

Diagnostic : *Cirrhose probable*, ascite avec anasarque sans albuminurie. La malade présente du subictère des conjonctives et du prurit des membres inférieurs. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

L'éthylisme n'est pas avoué.

L'hypertension artérielle est de 21/11, avec dyspnée d'effort sans autres signes cardiaques.

Epreuves de laboratoire :

Coefficient Maillard : 12,80.

OBSERVATION VII. — L... Caroline, 66 ans. Entrée salle Chavanne le 17 juin 1925, sortie le 10 octobre 1925. Obs. N° 2056.

Diagnostic : Cirrhose éthylique avec ascite. Anorexie, asthénie et épistaxis depuis 6 mois. La région hépatique est douloureuse. Il existe une légère circulation collatérale. On constate un œdème des membres inférieurs qui portent en outre des ulcérations variqueuses.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Présence normale d'urobiline.

Coefficient Maillard : 33.

OBSERVATION VIII. — A... Clotilde, 40 ans. Entrée salle Chavanne le 24 avril 1925 ; sortie le 18 juillet 1925.

Diagnostic : Ethylique certaine, présentant une ascite volumineuse, ne permettant pas la palpation des organes abdominaux. On note de la circulation veineuse complémentaire, de l'œdème des membres inférieurs et un léger amaigrissement. La malade a en outre un certain degré d'anorexie et de constipation.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Liquide d'ascite : 10 gr. d'albumine 0/00.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

La réaction d'urobiline est négative.

Coefficient Maillard : 22,2 (régime mixte).

OBSERVATION IX. — A... Henriette, 35 ans. Entrée salle Chavanne le 14 novembre 1925.

Diagnostic : La malade, apyrétique, se plaint de douleurs abdominales et de lassitude. Elle a présenté à plusieurs re-

prises des épistaxis. C'est une éthylique certaine, dont le foie, très volumineux, descend dans la fosse iliaque droite jusqu'à l'arcade fémorale. Il est douloureux à la pression. Il n'y a pas de signes d'ascite, la rate n'est pas perceptible.

Epreuves de laboratoire :

Présence de sels biliaires.

Urobiline en quantité légèrement anormale.

Coefficient Maillard : 24,7 (régime lacté).

OBSERVATION X. — B... L., 44 ans. Entrée salle Chavanne le 26 septembre 1925.

Diagnostic : Ethylisme avoué. La malade se présente avec un amaigrissement très prononcé ; depuis quelques temps, elle a complètement perdu l'appétit.

Son abdomen est tendu par l'ascite, les organes abdominaux ne peuvent pas être sentis. Il existe une circulation veineuse complémentaire, et de l'œdème des membres inférieurs.

Epreuves de laboratoire :

Absence d'acides et de pigments biliaires.

La réaction d'urobiline est très fortement positive.

Coefficient Maillard : 32 (régime mixte).

OBSERVATION XI. — R... Adelphe, 42 ans. Entrée salle Chavanne le 1^{er} juillet 1925.

Diagnostic : Ethylisme probable avec hépatite, mais sans ascite. On constate de l'ictère et des ecchymoses étendues. Le foie déborde les fausses côtes et il est douloureux. A noter une légère circulation veineuse collatérale sur l'abdomen. Les réflexes rotuliens sont abolis, il y a névrite des membres inférieurs.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Pigments biliaires : faible présence le 6 juillet 1925, absence le 16 juillet 1925. Les acides biliaires sont absents au cours des deux examens. L'urobiline existant en quantité anormale le 6 juillet 1925, est négative le 16 juillet 1925.

Coefficient Maillard : 16,8 au premier examen, (régime lacté), et 11,3 au second.

OBSERVATION XII. — F.. Berthe, 35 ans. Entrée salle Chavanne le 10 juin 1925, sortie le 29 juin 1925. Obs. N° 2006.

Diagnostic : Spécificité acquise. La malade a présenté à plusieurs reprises des épistaxis graves (fait familial): Le foie déborde les fausses côtes, il est dur à la palpation et très douloureux. La rate n'est pas sentie.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann légèrement positif.

Fonctions de la coagulation du sang conservée.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Présence considérable d'urobiline.

Coefficient Maillard : 17 (régime mixte).

OBSERVATION XIII. — V... Jeanne, 33 ans, entrée salle Chavanne le 29 mars 1925, sortie le 7 avril 1925. Obs. N° 1915.

Diagnostic : Etat infectieux paraissant avoir débuté en décembre 1924 par quelques accès fébriles, puis par des douleurs dans les membres inférieurs, sans aucune modification articulaire. Hématuries rénales avec poussées fébriles passagères à 40°. Hypertrophie splénique modérée.

Gros foie, dont le bord inférieur est nettement senti à un travers de doigt au-dessus de l'ombilic. La malade nie l'éthylisme.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann légèrement positif.

Réaction d'urobiline : nettement positive.

Coefficient Maillard : 12,45 (régime lacté).

OBSERVATION XIV. — P... Victorine, 50 ans. Entrée salle Chavanne le 22 décembre 1924, sortie le 27 décembre 1924. Obs. N° 1835.

Diagnostic : Syndrome d'ictère chronique datant de 115 jours, sans passé lithiasique certain. La malade est apyrétique et ne présente ni frissons, ni douleurs abdominales. Il n'y a pas de troubles digestifs, mais un amaigrissement considérable.

Grosse vésicule non douloureuse à la pression.

Le foie est augmenté de volume, il déborde de 3 travers de doigt les fausses côtes, sa surface est lisse, non marronnée

et il n'est pas douloureux à la palpation. On ne trouve pas d'ascite.

Une intervention chirurgicale est pratiquée et découvre une masse dure, bosselée, manifestement néoplasique. Il semble s'agir d'un cancer du pancréas.

Epreuves de laboratoire :

Présence d'urobiline et d'acides biliaires en quantité anormale le 26 décembre 1924, absence le 30 janvier 1925 à un second examen.

Coefficient Maillard : 14 (régime mixte), puis 15,31.

OBSERVATION XV. — B... Jean, 65 ans. Entré salle J.-Courmont le 5 janvier 1925, sorti le 31 janvier 1925. Obs. N° 1230.

Diagnostic : Le malade qui est un éthylique, présente un œdème considérable des membres inférieurs et de la paroi abdominale. Une ascite abondante empêche la perception du foie et de la rate. On constate de l'anorexie, de l'asthénie et un amaigrissement de plus en plus prononcé. Il n'y a pas de signes de défaillance cardiaque, pas d'albumine dans les urines.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Réaction fortement positive d'urobiline.

Coefficient Maillard (régime mixte) : le 20 janvier 1925, 23 ; le 24 janvier 1925, 26 ; le 10 février 1925, 16,69.

OBSERVATION XVI. — C... Anna, 37 ans. Entrée salle Chavanne le 17 juillet 1925, sortie le 9 août 1925.

Diagnostic : Ascite avec œdèmes des membres inférieurs, douleurs subjectives hépatiques, épistaxis. La malade nie l'éthylisme, mais elle a des antécédents névropathiques certains. Elle présente de l'anorexie surtout prononcée pour la viande. On note des vomissements bilieux et glaireux et un amaigrissement rapide. A la palpation, les douleurs sont violentes dans les hypocondres, le foie n'est pas perceptible. Depuis quelques temps, la malade se plaint de céphalées intenses et d'une lassitude progressive. Pertes blanches abon-

dantes. Le diagnostic reste hésitant entre une atteinte profonde du foie ou un néoplasme de la cavité abdominale.

Epreuves de laboratoire :

Urobilinurie très intense.

Coefficient Maillard : 25,8 (régime mixte).

Au total, nous apportons dans cette première catégorie :

- 11 cas de cirrhose éthylique ;
- 2 insuffisances hépatiques d'origine spécifique ;
- 2 néoplasmes ;
- 1 dernier cas enfin où le diagnostic est hésitant.

Dans toutes les observations de *cirrhose*, on constatait en général une hypertrophie notable du foie, sauf dans certains cas où l'ascite volumineuse empêchait la perception de l'organe. D'ailleurs, après la ponction, cette hypertrophie pouvait être révélée le plus souvent. On notait des signes concomitants de subictère, des épistaxis, du prurit, des troubles digestifs, parfois une hypertrophie de la rate, mais surtout de l'œdème et une circulation veineuse complémentaire. Tous ces signes, par leur association plus ou moins variée dans chacun des différents cas, sont l'indice d'une déchéance hépatique évidente.

Dans la XII^e observation, le diagnostic de *foie syphilitique* est indiscutable, par les antécédents de la malade et la perception d'un foie hypertrophié et douloureux. De même dans la XIII^e observation, en présence d'un gros foie et d'une grosse rate, d'une réaction de Wassermann légèrement positive et enfin d'une amélioration notable consécutive au traitement

spécifique, nous sommes en droit de conclure qu'il s'agit d'un *foie syphilitique*.

Le diagnostic de *néoplasme* dans la XIV^e observation a été confirmé par l'intervention chirurgicale ; celui de la XV^e observation reste hésitant. En effet l'anorexie, l'asthénie et l'amaigrissement très accentué, concomitants chez ce malade éthylique avec des signes d'œdème et d'ascite peuvent faire penser à une cirrhose aussi bien qu'à un néoplasme.

Dans la XVI^e observation, les signes cliniques sont très accentués. La malade n'étant vraiment pas éthylique, il n'y a rien qui soit en faveur de l'un ou de l'autre diagnostic. Pour nous faire une opinion, nous avons eu recours aux épreuves de laboratoire.

En résumé : tous les malades de cette catégorie présentent des signes cliniques nets de grande insuffisance.

Interprétons maintenant les résultats des recherches du laboratoire.

Comme nous l'avons dit antérieurement, il existe une relation intime entre l'acidose formée par les dérivés cétoniques et céto-gènes et la grande insuffisance hépatique. Mais cette acidose est surtout marquée à la période terminale des affections graves du foie. Quand l'insuffisance est très intense, le coefficient de Maillard, traduisant cette acidose, s'élève donc dans des proportions considérables. Ainsi, nous avons constaté dans toutes les observations précitées que ce coefficient varie entre 12 et 31 — donc le pronostic peut-être basé sur les chiffres obtenus.

Dans la XVI^e observation, où l'on pouvait soupçon-

ner aussi bien une cirrhose qu'un néoplasme de la cavité abdominale, le coefficient de Maillard tranche la question. En présence d'un coefficient de 25,8 et d'une forte urobilinurie, nous concluons qu'il s'agit d'une grande insuffisance.

En général, dans toutes les observations précédentes, malgré une grave atteinte du foie dont les signes cliniques et le coefficient de Maillard sont les témoins, nous remarquons que toutes les fonctions de la glande ne sont pas simultanément touchées. Ainsi la fonction biliaire est parfois indemne ou peu lésée. D'après les recherches que nous avons effectuées, les acides et les pigments biliaires, comme le montrent nos observations, sont en général absents (à l'exception de trois cas). Au contraire, un coefficient de Maillard élevé coïncide d'ordinaire avec une urobilinurie fortement positive.

B. — Deuxième catégorie

1. — *Observations à coefficient de Maillard légèrement élevé*

OBSERVATION XVII. — C... D., 48 ans, entrée salle Chavanne le 23 avril 1925, sortie le 4 mai 1925. Obs. : N° 1976.

Diagnostic : Pas d'éthylisme. Ictère catarrhal simple. Le lobe droit hépatique est gros, mais il paraît s'agir d'un aspect morphologique spécial et non d'une hypertrophie.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Réaction d'urobiline : négative.

Coefficient Maillard : 8,12 (régime mixte).

OBSERVATION XVIII. — M... M., 45 ans. Entrée salle Chavanne le 12 février 1925, sortie le 1^{er} avril 1925. Obs. N° 1904.

Diagnostic : Lithiase du cholédoque probable avec fièvre, douleur modérée et ictère datant de deux mois. La malade est une hérédolithiasique, ayant eu la fièvre typhoïde en 1900, et ayant présenté depuis 1915 des poussées d'ictère passager à trois reprises différentes, avec fièvre, vomissements, mais sans phénomènes douloureux.

La vésicule n'est pas perçue. On constate un point cholédocien douloureux. La région sous-hépatique est de même un peu douloureuse.

Le foie et la rate ne sont pas perceptibles cliniquement.

Epreuves de laboratoire :

Dosage de cholestérine dans le sang : 1 gr. 44 par litre.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Réaction d'urobiline : négative.

Coefficient Maillard : 9,38 (régime lacté).

OBSERVATION XIX. — B... Mathieu, 36 ans, entré salle J.-Courmont le 17 avril 1925, sorti le 24 avril 1925. Obs. 1102.

Diagnostic : Cirrhose éthylique au début sans ascite. Le foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes ; la partie perçue est douloureuse.

La rate est nettement sentie et douloureuse également à la palpation.

Le malade a des antécédents tuberculeux certains, il aurait présenté une hémoptysie il y a quelque temps.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Urobiline : en quantité normale.

Coefficient Maillard : 9,88 (régime mixte).

OBSERVATION XX. — R... Rosalie, 45 ans. Entrée salle Chavanne le 24 juillet 1925, sortie le 8 août 1925. Obs. N° 1790.

Diagnostic : Hépatite éthylique sans ascite, ni œdème, ni circulation complémentaire nette. La rate n'est pas perceptible. Le foie est nettement senti, dur, douloureux à la pres-

sion, débordant les fausses côtes de deux travers de doigt. On peut accrocher son bord inférieur tranchant et dur.

Epreuves de laboratoire :

Réaction de Wassermann : très positive.

Acides et pigments biliaires : absents.

Forte présence d'urobiline.

Coefficient Maillard : 7,6 (régime lacté).

OBSERVATION XXI. — D... Adèle, 47 ans. Entrée salle Chavanne le 25 novembre 1925.

Diagnostic : Hépatite spécifique secondaire avec ictère, hydarthrose double des genoux, éruption suspecte dans le dos ; douleurs abdominales vagues et vomissements. Le foie dépasse légèrement les fausses côtes ; il n'est pas douloureux à la palpation.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann très positif.

Pigments biliaires : très forte présence.

Absence des acides biliaires.

Réaction d'urobiline nettement positive.

Coefficient Maillard : 7,7 (régime lacté).

OBSERVATION XXII. — P... François, 36 ans. Entré salle J.-Courmont le 5 février 1925, décédé le 27 février 1925. Obs. N° 1119.

Diagnostic : Ictère chronique, par rétention, datant d'un mois et demi, sans syndrome douloureux, sans fièvre, sans ascite, avec hypertrophie modérée du foie chez un spécifique éthylique.

La vésicule et la rate sont perceptibles.

On constate une altération progressive de l'état général et une forte anorexie. Néoplasme probable.

L'autopsie : confirme un néoplasme végétant de l'estomac avec quelques taches cancéreuses sur le foie, qui est dur et gorgé de bile. La vésicule est distendue ; elle contient un liquide aqueux, opalin.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Réaction des acides et des pigments : nettement positive.
Absence d'urobiline.

Coefficient Maillard : 9,61 (rég. lacté).

OBSERVATION XXIII.— F... Marie, 20 ans, entrée salle Chavanne le 19 février 1925, sortie le 9 mars 1925. Obs. N° 1852.

Diagnostic : Grands vomissements d'origine hépatique probable ; sans douleur, mais avec un état nauséux survenant uniquement après ingestion alimentaire. Pas de signes de gravidité ou d'appendicite. Ni lésions rénales, ni altérations du système nerveux central.

Battements aortiques abdominaux, et coelialgie.

La malade accuse une lassitude particulière. On constate un léger subictère avec douleur hépatique à la pression.

Le foie et la rate ne sont pas perçus.

Epreuves de laboratoire :

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Présence d'urobiline : réaction faiblement positive.

Coefficient Maillard : 8,78 (régime lacté).

OBSERVATION XXIV. — J... O., 60 ans. Entrée salle Chavanne le 9 janvier 1925, sortie le 22 janvier 1925. Obs. N° 1719.

Diagnostic : La malade vient pour des accidents anaphylactiques, consécutifs à l'absorption de médicaments. Elle présente en outre un syndrome douloureux lombaire gauche paraissant en rapport avec une sciatique. C'est une névropathe certaine. Elle aurait eu deux syncopes dont on ne peut déterminer l'origine. L'examen viscéral est négatif. Pas de troubles digestifs ni de points douloureux abdominaux. La matité hépatique n'est pas nette ; le foie ne semble pas gros. La rate n'est pas perçue.

Epreuves de laboratoire :

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Réaction d'urobiline : négative.

Coefficient Maillard : 10,65 (régime mixte).

OBSERVATION XXV. — V..., Sylvie, 28 ans, entrée Salle Chavanne le 14 octobre 1925.

Diagnostic : Crises hépatiques douloureuses (avec frissons

et vomissements), mais non lithiasiques. La malade est sujette aux *migraines*, son teint est subictérique, elle n'a pas de température. Les crises durent deux à quatre jours. Plus elles sont prolongées, plus elles sont violentes. Au moment de leur apparition, l'ictère s'accroît. Pendant leur intervalle les céphalées deviennent plus vives.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Chimisme gastrique : HCl libre = 0,60, acidité totale = 1 gr. 50 0/00.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Réaction d'urobilin positive.

Coefficient de Maillard : 9,4 (régime lacté).

OBSERVATION XXVI. — X... Y. Entré salle Courmont le 25 septembre 1925.

Diagnostic : Depuis six mois le malade accuse des troubles digestifs : sa langue est saburrale, il a de l'inappétence, une constipation opiniâtre, de l'amaigrissement. En outre il présente des vertiges et des céphalées. Il faut noter un hémispasme droit sans modification des réflexes et une légère réaction méningée (Albumine : 0,60 ; lymphocytes : 4).

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence d'acides et de pigments biliaires.

Urobilin : néant.

Coefficient de Maillard : 8,9 (régime lacté).

OBSERVATION XXVII. — Paul C..., 52 ans.

Diagnostic : *Asthmatique* depuis de longues années, malgré plusieurs cures au Mont-d'Or. L'origine hépatique de cet asthme semble prouvé par une sensibilité anormale à la pression du foie, du prurit anal et palpébral, des *migraines* et des poussées d'urticaire.

Epreuves de laboratoire :

Absence de pigments et d'acides biliaires.

Réaction d'urobilin : négative.

Coefficient de Maillard : 7,8 (régime ordinaire).

Ce groupe d'observations *représente la petite insuffisance protéolytique du foie* où le coefficient nous a donné certains renseignements des plus précieux. Dans tous ces syndromes il s'agissait de déterminer la part qu'il fallait attribuer à la déficience hépatique. Les signes cliniques chez la plupart de nos malades n'étant pas très manifestes, le coefficient nous a permis de porter notre attention plus spécialement sur le foie.

Les sujets que nous avons examinés sont :

a) *Des hépatiques indiscutables mais très légers* : ictère catarrhal à symptomatologie hépatique très réduite ; lithiase du cholédoque se traduisant par de la fièvre, du subictère et un point cholédocien douloureux. Ce sont encore des cirrhoses au début avec très légère hypertrophie du foie et de la rate ; des hépatites spécifiques (Wassermann très positif) et enfin une métastase néoplasique du foie que l'autopsie a pleinement confirmée.

Dans tous ces cas le coefficient de Maillard oscille entre 8 et 10.

b) *Des malades présentant des accidents attribués à un trouble hépatique* :

Il s'agit tout d'abord de *grands vomissements*, accompagnés de douleurs hépatiques, de subictère et d'une lassitude rappelant « la fatigue » de l'hépatisme décrite par Glénard. Ensuite de *troubles anaphylactiques* après absorption médicamenteuse (anti-pyrine). L'examen viscéral est négatif, cependant le coefficient de Maillard s'élève.

Il s'agit, d'autre part, d'une malade sujette aux *migraines* intenses, avec des crises hépatiques douloureuses, dont les symptômes sont en opposition avec le diagnostic de lithiase. Le coefficient étant augmenté, nous fait soupçonner un trouble du métabolisme azoté. Enfin, les *petits signes d'hépatisme*, que présentent les deux dernières observations de ce groupe, concordant avec une légère élévation du coefficient, mettent sur la voie d'une insuffisance hépatique.

Dans ces 5 cas précités, le coefficient de Maillard oscillait entre 8 et 11.

2 — *Observations à coefficient de Maillard normal*

OBSERVATION XXVIII. — D..., Jeanne, 30 ans. Entrée salle Chavanne le 12 juillet 1925, sortie le 10 août 1925. Observ. n° 2052.

Diagnostic : Endocardite rhumatismale ancienne avec insuffisance mitrale et aortique.

Foie dépassant de trois travers de doigt le rebord costal. Rate non perceptible. Pas d'ascite ni de signes d'asystolie.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence d'acides biliaires.

Faible présence de pigments.

Réaction d'urobiline : fortement positive.

Coefficient de Maillard : 3,8 (régime lacté).

OBSERVATION XXIX. — G... Claude, 49 ans, entré salle J.-Courmont le 23 juin 1925, sorti le 9 juillet 1925. Obs. N° 1216.

Diagnostic : Le malade présente un gros cœur avec souffle systolique léger de la pointe et de la base (fonctionnel ou organique). Tension systolique : 19. Albuminurie transitoire. L'interrogatoire révèle des poussées pneumoniques antérieures

(par infarctus probablement) et l'on constate une hémathémèse dont on rend responsable un ulcus d'origine artérielle. En outre, le malade a des accès de tachycardie paroxystique, des troubles digestifs légers, du ballonnement après les repas.

Le foie et la rate ne sont pas perceptibles.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Acides et pigments biliaires : absents.

Urobiline : réaction négative.

Coefficient de Maillard : 4,2 (régime lacté).

OBSERVATION XXX. — K... Charles, 21 ans. Entré le 24 avril 1925, salle Courmont, décédé le 11 juillet 1925. Obs. N° 173.

Diagnostic : Endocardite chronique rhumatismale avec double lésion mitrale et aortique. Asystolie avec œdème et albuminurie.

Le foie dépasse de plusieurs travers de doigt le rebord costal. Il existe du subictère.

Autopsie : Gros cœur de 1 kilog ; gros foie, légèrement cirrhotique.

Epreuves de laboratoire :

Dosage de l'urée dans le sang : 0 gr. 80.

Absence de pigments biliaires.

Faible présence des acides biliaires.

Réaction d'urobiline faiblement positive.

Coefficient de Maillard : 8,49 (régime lacto-végétarien).

OBSERVATION XXXI. — C... Gabrielle, 16 ans. Entrée le 20 mai 1925, salle Chavanne, sortie le 26 mai 1925. Obs. N° 1949.

Diagnostic : Grands vomissements dans un cas de mégacésophage. Examen des organes abdominaux négatif.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence des acides et des pigments biliaires.

Réaction d'urobiline négative.

Coefficient de Maillard : 7 (régime mixte).

OBSERVATION XXXII. — M... D., 52 ans, entrée le 2 janvier 1925, salle Chavanne, sortie le 22 janvier 1925. Obs. N° 1718.

Diagnostic : La malade est fort probablement une éthylique, qui a présenté des épistaxis. Son épiderme est légèrement subictérique et parsemé de taches purpuriques.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes, la rate n'est pas perceptible.

Epreuves de laboratoire :

Présence de pigments biliaires.

Absence d'acides.

Réaction d'urobiline négative.

Coefficient de Maillard : 6,37 (régime mixte).

OBSERVATION XXXIII. — F... Julien, 44 ans, entré salle J.-Courmont le 4 juillet 1925, sorti le 9 juillet 1925. Obs. N° 1203.

Diagnostic : Poussée d'hépatite fébrile d'origine indéterminée, s'étant surtout manifestée par des épistaxis, un méloëna et un léger subictère des conjonctives. Absence d'éthylisme et de spécificité.

Epreuves de laboratoire :

Wassermann négatif.

Absence des acides et des pigments biliaires.

Très forte présence d'urobiline.

Coefficient de Maillard : 5,8 (régime lacté).

Parmi ces six observations, nous en trouvons quatre (*cirrhose latente, hépatite fébrile, deux foies cardiaques*) où les signes cliniques d'hépatisme existent mais sont très atténués. Dans les deux autres cas (*grands vomissements, cardiopathie*) l'examen hépatique est absolument négatif. Or, dans toutes, le coefficient de Maillard reste normal. Que faut-il conclure?

Tout d'abord, lorsqu'il n'y a pas de signes cliniques et que le coefficient est normal, nous pouvons

supposer le foie indemne. Au contraire, quand les signes cliniques sont présents avec un coefficient normal, on est en droit d'éliminer une grave atteinte du parenchyme hépatique.

A propos du foie cardiaque, en particulier, il semble que malgré la stase de la glande hépatique, les fonctions restent longtemps indemnes. Ainsi, chez nos trois cardiaques, les coefficients sont parfaitement normaux, sauf pour l'un d'entre eux où il est très faiblement élevé. Chez ce dernier, d'ailleurs, paraît exister simultanément une cirrhose légère, que l'autopsie, en effet, confirma.

La *recherche des éléments biliaires* dans les observations de cette deuxième catégorie nous a donné les résultats les plus variés. L'asynchronisme et l'asynergie sont ici beaucoup plus marqués que dans les grandes insuffisances. Ainsi nous rencontrons des cas où le métabolisme azoté est troublé, tandis que les fonctions biliaires sont indemnes, et inversement ; des réactions biliaires positives peuvent coïncider avec un coefficient normal. En outre, nos observations confirment que les fonctions biliaires peuvent, elles-mêmes, être dissociées : très souvent une forte présence d'urobiline correspond à une absence totale d'acides et de pigments biliaires.

C. — Troisième catégorie

OBSERVATION XXXIV. — Ch... Louis, 39 ans, entré salle J.-Courmont le 8 janvier 1925.

Diagnostic : Amibiase hépatique. Le malade a contracté le paludisme au Maroc en 1912, mais il est guéri depuis plusieurs années. Il n'a jamais présenté de dysenterie, il faut noter cependant au début de la guerre, quelques selles glairo-sanguinolentes pendant deux ou trois jours. En 1915 on constate une pleurite et un gros foie, et en 1916 on l'opère d'une pleurésie purulente droite. En novembre 1924 le malade est obligé de s'aliter, il a des frissons et de la fièvre, son foie est volumineux et douloureux.

Actuellement il est très asthénique, très amaigri. L'hypertrophie hépatique est considérable, la douleur extrême. On note un léger œdème des membres inférieurs et un mouvement fébrile net.

Pas de signes de néoplasme, de lésions cardiaques, ou d'albuminurie.

On institue un traitement à l'émétine.

Epreuves de laboratoire :

Absence d'urobiline, d'acides et de pigments biliaires.

Coefficient de Maillard : 13,95 le 11 janvier 1925 et 7,37 le 12 février 1925 (régime mixte).

OBSERVATION XXXV. — V... Pierre, 34 ans, entré salle J.-Courmont le 14 février 1925, sorti le 10 mars 1925. Obs. N° 1157.

Diagnostic : Hépatite probablement amibienne (ou peut-être syphilitique) ayant débuté en novembre 1924, avec fièvre, gros foie, subictère chez un malade ni éthylique, ni paludéen, ni diarrhéique, mais ayant séjourné au Maroc de 1918 à 1925.

Le foie déborde le rebord costal et il est perceptible jusqu'à la fosse iliaque droite. A la percussion la matité s'étend sur la ligne mamelonnaire droite sur une hauteur de 23 cm,

Epreuves de laboratoire :

Wasserman légèrement positif.

Absence d'urobiline et de pigments biliaires.

Réaction des acides biliaires faiblement positive.

Coefficient de Maillard : 16,77 le 19 février 1925 et 10,53 le 10 mars 1925 (régime mixte).

OBSERVATION XXXVI. — D. Catherine, 22 ans, entrée le 23 mars 1925, salle Chavanne, sortie le 28 mai 1925. Obs. N° 1946.

Diagnostic : *Urticaire* typique avec énormes plaques généralisées et œdème de la face, survenus depuis trois mois, à la suite d'absorption de viande avariée.

Examen viscéral négatif.

Epreuves de laboratoire :

Absence de pigments et d'acides biliaires.

Réaction d'urobiline : négative.

Coefficient de Maillard : 13,05 le 7 avril 1925, 17,06 le 17 avril 1925 (régime lacté) ; 9,88 le 29 avril 1925, 9 le 23 mai 1925 (régime ordinaire).

Ces trois observations sont intéressantes à un autre point de vue. Il s'agit, dans les deux premières, de malades atteints d'*hépatite amibienne* avec une augmentation considérable du volume du foie, température élevée, sensibilité provoquée très accusée, subictère ou œdème. Tous deux présentent un coefficient de Maillard très élevé.

Premier malade : coefficient, 13,95. Après deux séries d'émétine de 0 gr. 56, le foie a notablement diminué de volume, le coefficient pratiqué à ce moment est tombé à 7,37. Le malade quitte le service très amélioré.

Deuxième malade : coefficient, 16,77. Après traitement par l'émétine, les symptômes cliniques s'atténuent considérablement, confirmant ainsi le diagnostic d'hépatite amibienne. Le coefficient pratiqué alors n'atteint plus que le chiffre de 10,53.

Troisième malade : urticaire typique évoluant par poussées. Pendant l'accès le coefficient était très élevé, entre 13 et 17 ; après traitement (repos prolongé et régime approprié) le coefficient alors pratiqué n'est plus que de 9.

Pour conclure, nous dirons :

Qu'il y a une concordance remarquable entre l'amélioration des signes cliniques et l'abaissement du coefficient de Maillard, et que nous pouvons nous baser sur ce fait pour affirmer les excellents résultats obtenus par la thérapeutique.

CONCLUSIONS

I. — Ce coefficient, dit d'imperfection uréogénique, est augmenté dans l'insuffisance hépatique. Il oscille normalement entre 6 et 7, avec un régime mixte, s'abaissant à 3 et 4 avec un régime lacté, s'élevant de 10 à 15 dans l'inanition.

II. — En réalité, ce coefficient paraît être principalement témoin de l'acidose, mais cette acidose pouvant être elle-même la conséquence de l'insuffisance hépatique ; l'épreuve doit donc conserver sa valeur dans la recherche de cette insuffisance.

III. — Mais ce sont seulement les grandes insuffisances hépatiques qui se traduisent par une élévation très notable du coefficient. Dans nos observations de cirrhoses avec ascite, les chiffres obtenus oscillent entre 12 et 30. Or, dans toutes, la clinique suffisait à elle seule à reconnaître la profonde atteinte du foie.

IV. — Cependant les recherches que nous avons effectuées pour déceler au moyen de ce coefficient le rôle de l'insuffisance hépatique dans certains syndromes cliniques (urticaire, ictère catarrhal, asthme, foie cardiaque, etc.) nous ont donné quelques résultats positifs.

V. — En tout cas, le coefficient normal permet en général d'éliminer l'existence d'une altération profonde du parenchyme hépatique et un coefficient qui s'abaisse après avoir été élevé, traduit l'amélioration obtenue par la thérapeutique.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

G. MOURIQUAND

LE DOYEN,

JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 29 Octobre 1925

Pour le Recteur et par Délégation,

Le Vice Président du Conseil de l'Université,

L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS. — La physiologie (Les Sciences d'aujourd'hui), Paris, 1920.
- *Précis de physiologie.*
- AUBERTIN. — Procédés de recherche de l'insuffisance hépatique (*Gazette des Hôpitaux*, 13 mai 1922).
- Le foie et la tuberculose (*Thèse de Bordeaux*, 1922).
- BAUDE. — Exploration fonctionnelle du foie par les épreuves d'élimination provoquée (*Thèse de Paris*, 1913-14).
- BICKEL. — Leberextirpation und Avitaminose in ihren Beziehungen zum Zuckerstoffwechsel (*Deutsche Med. Woch.*, 2 février 1923).
- BISCONS. — Modification du coefficient d'imperfection uréogénique au cours du traitement hydrominéral de Vichy (*Société Biol.*, 16 novembre 1912).
- BITH (H). — L'Aminoacidurie (*Thèse de Paris*, 1913).
- BOCCA, MILHAUD, SPASSITCH. — Etude comparée de quelques épreuves d'insuffisance hépatique (*Journal de Méd. de Lyon*, 20 janvier 1923).
- BOUCHER (H.). — Analyse comparée du sang et de l'urine dans les troubles de la nutrition (*Monde Médical*, octobre 1925).
- ERODIN. — L'azote résiduel (*Thèse de Paris*, 1913).
- BRULÉ (M.). — L'urobilinurie physiologique et pathologique (*Presse Médicale*, juillet 1921).
- Insuffisance hépatique et rétention biliaire (*Journal Méd. Français*, 1922).
- BRULÉ et GARBAN (H.). — Exploration physique et fonctionnelle du foie (*In Traité de Médecine de Sergent*).

- Travaux récents sur l'origine de la bilirubine (*Gazette des Hôpitaux*, 24 janvier 1925).
- BRULÉ, GARBAN, AMER (A.). — La recherche de la glycururie peut-elle servir à l'étude de l'insuffisance hépatique (*Presse Méd.*, juin 1925).
- CASTAIGNE et FIESSINGER (N.). — Maladies du foie et des voies biliaires (*Le Livre du Médecin*, 1918).
- CHAUFFARD. — Sémiologie chimique et physique du foie (*Ann. Faculté de Méd. de Paris*, 1919).
- Physiopathologie de l'insuffisance hépatique (*Presse Méd.*, 13 décembre 1922).
- CHIRAY. — L'acide glycuronique urinaire (*Paris Médical*, 1919).
- La glycuronurie normale et pathologique. L'épreuve de la glycur. provoquée (*Journ. Méd. Français*, février 1922).
- CLOGNE (R.). — Contribution à l'étude d'un coefficient azoté urinaire simple et pratique (*C. R. de la Société de Pathologie comp.*, janvier 1921).
- COUINAUD et CLOGNE. — Contribution à l'étude de la fonction hépatique au cours de la grossesse (*Gynécologie et Obstétrique*, mai 1923).
- COSTE (F.). — Effets physiologiques de l'extirpation du foie (*Presse Méd.*, 13 décembre 1923).
- Equilibre acido-basique des milieux biologiques (*Presse Méd.*, 24 juin 1925).
- COURMONT (J.), BOULUD, SAVY, BLANC-PERDUCET. — Sur le coefficient azoturique du sérum (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 janvier 1913).
- DELAUNAY. — Rôles des acides aminés dans l'organisme animal (*Thèse de Bordeaux*, 1910).
- DERRIEN. — Séance de *Soc. Chimique de France*, novembre 1912.
- DOUMER (E.). — La mesure du taux des substances abaissant la tension superficielle de l'urine et son intérêt clinique (*Ann. de Médecine*, septembre 1921).
- La réaction de Hay peut-elle servir à l'étude de l'insuffisance hépatique ? (*Presse Méd.*, octobre 1925).
- FIESSINGER (N.). — L'insuffisance hépatique (*Journal des Praticiens*, 1922).

- FIESSINGER et CLOGNE. — La fonction du foie dans le métabolisme protéique (*Journ. Méd. Français*, février 1922).
- FIESSINGER, GUILLAUMIN, WALTER (H.). — Les rapports azoturiques. Leurs valeurs pour l'expl. fonctionnelle du foie. Le coefficient ammoniacal corrigé (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 mai 1925).
- FROMM. — Valeur de l'épreuve de l'hémoclasie de Widal pour l'étude de l'état fonct. du foie (*Münchener Med. Wochen Schrift*, 11^{er} juin 1923).
- GARNIER. — Le diagnostic de l'insuffisance hépatique par les procédés de laboratoire (*Journ. Méd. Français*, février 1922).
- GAUTHIER. — Les principaux procédés de recherche d'insuffisance hépatique (*Revue Méd. de la Suisse Romande*, 1918).
- GLÉNARD. — Les signes cliniques de la petite insuffisance hépatique (*Gazette des Hôpitaux*, 1920).
- HUGOÛNENQ. — Précis de chimie physiol. et pathologique.
- JOLY (P.). — Contribution à l'étude du soufre urinaire (*Thèse de Paris*, 1920).
- KING-LI-PIN. — De l'insuffisance hépatique. Etude critique de quelques-uns de ces signes. Essai de traitement par les diastases tissulaires (*Thèse de Lyon*, 1921-22).
- LABAT. — Le coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard ou d'acidose de Lanzenberg (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1913).
- LABBÉ et BITH. — L'aminoacidurie, signe d'insuffisance hépatique (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1912).
- Les insuffisances fonctionnelles du foie (*Annales de Méd.*, 1920).
- LABBÉ et BAUMGARTNER. — Acidose et insuffisance hépatique (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 mai 1914).
- LABBÉ et DAUPHIN. — La signification de l'azote colloïdal urinaire (*Ann. de Méd.*, 1918).
- LABBÉ. — Insuffisance hépatique et acidose (*Journ. Méd. Français*, février 1922).
- LAMBLING. — Précis de chimie biologique, 1921.
- LANGLE. — Epreuve de l'hémoclasie digestive chez l'enfant (*Thèse de Paris*, 1921).

- LANZENBERG. — Urée et ammoniacque. Coefficient d'acidose (*Thèse de Paris*, 1911-1912).
- LOEPER et VERPY. — L'épreuve de la glycémie adrénalinique (*Paris Médical*, 1917).
- LOEPER et MARCHAL. — Les procédés d'exploration du foie (*Monde Méd.*, 15 juillet 1922).
- MAILLARD. — Signification actuelle et technique de détermination du coefficient d'imperfection uréogénique (*Soc. Biologique*, décembre 1911).
- Sur le coefficient d'imperfection uréogénique (*C. R. Soc. Biol.*, 22 novembre 1912).
- MOREL et MOURIQUAND. — Considération sur la signification de la rétention des corps azotés dans le sang des cirrhotiques (*Soc. Méd. des Hopit. de Paris*, 24 janvier 1913).
- ODDO (J.). — L'azote résiduel (*Thèse de Paris*, 1920).
- ODDO (C.), LUNA, ODDO (J.). — Sympathèses digestives, hépatopancréatiques et hépatoduodeno-pancréatiques (*Gazette des Hôp.*, 10 octobre 1925).
- PAILLARD. — Quelques épreuves destinées à déceler l'insuffisance hépatique (*Journal Méd. Français*, février 1922).
- PAILLARD et GOIFFON. — Les méthodes de recherches des pigments biliaires dans les selles, leur valeur clinique (*Journal Méd. Français*, février 1922).
- PERNET. — Diagnostic de l'insuffisance hépatique par les procédés de laboratoire (*Clinique et Laboratoire*, 20 novembre 1922).
- PIÈCHAUD. — L'albumosurie dans l'insuffisance hépatique (*Bulletin Méd.*, avril 1924).
- ROGER. — Physiologie normale et pathologique du foie.
— La glycuronurie, ses variations dans les affections hépatiques (*Presse Méd.*, 18 mai 1916).
- ROCH et SCHIEF. — L'épreuve du salicylate pour la recherche de l'insuffisance hépatique (*XV^e Congrès français de Méd.*, octobre 1921).
- ROSENTHAL. — A new method of testing liver fonction with phenoltetrachlorrphtalein (*Bull. of the John Hopkins Hospital*, décembre 1923).

SERGEANT. — *Traité de médecine* (Article insuffisance hépatique).

TROISIER (J.). — Tension superficielle. Dégradation des albuminoïdes et insuffisance hépatique (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, octobre 1921).

WALTER (H.). — Du rythme fonctionnel du foie (*Thèse de Paris*, 1924).

WHITNEY. — *Arch. intern. Méd.*, décembre 1917.

WIDAL, ABRAMI, JANCOVESCO. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive (*Presse Méd.*, décembre 1920).

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	11
Chapitre I. — Rôle de la cellule hépatique en général	17
Chapitre II.— Physiologie du foie et exploration de son fonctionnement.....	23
Chapitre III.— Transformation.....	41
Chapitre IV. — Aperçu clinique de l'insuffisance hépatique.....	61
Chapitre V.— Application clinique du coefficient de Maillard.....	67
Observations.....	70
Conclusions.....	93
Bibliographie.....	95
